

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 635**

51 Int. Cl.:  
**C07D 263/52** (2006.01)  
**C07C 237/26** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09010915 .8**  
96 Fecha de presentación: **07.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2157085**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **OXAZOL, DERIVADOS DE TETRACICLINAS.**

30 Prioridad:  
**08.12.2003 US 527928 P**  
**01.07.2004 US 584823 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.01.2012**

73 Titular/es:  
**WYETH LLC**  
**FIVE GIRALDA FARMS**  
**MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:  
**Sum, Phaik-Eng;**  
**How, David Brian;**  
**Hopper, Darrin William;**  
**Vera, Matthew Douglas y**  
**Sabatini, Joshua James**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 635 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Oxazol, derivados de tetraciclinas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a procedimientos novedosos para la producción de nuevos derivados oxazol de tetraciclinas que son útiles como agentes antibióticos y exhiben actividad antibacteriana contra un amplio espectro de organismos, incluyendo organismos que son resistentes a las tetraciclinas y otros antibióticos.

**Antecedentes de la invención**

10 Desde 1947 se ha sintetizado y descrito una variedad de antibióticos tetraciclina para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el hombre y los animales. Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano impidiendo la unión de aminoacil ARN (Chopra, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 78, 317-392, Springer-Verlag, 1985). Ha aparecido resistencia a las tetraciclinas en numerosos microorganismos clínicamente importantes lo que limita la utilidad de estos antibióticos. Existen dos mecanismos principales de resistencia bacteriana a las tetraciclinas: a) flujo de salida dependiente de energía de los antibióticos mediado por proteínas localizadas en la membrana citoplasmática lo cual impide la acumulación intracelular de tetraciclina (S. B. Levy, et al., Antimicrob. Agents Chemotherapy 33, 1373-1374 (1989); y b) protección ribosomal mediada por una proteína citoplasmática que interacciona con el ribosoma de modo tal que la tetraciclina ya no se une o inhibe la síntesis de proteínas (A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol, 4:151-156, 1990). El mecanismo de resistencia por flujo de salida está codificado por determinantes de resistencia llamados tetA-tetL. Estos son comunes en muchas bacterias Gram-negativas (genes de resistencia Clase A-E), como Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Haemophilus y Aeromonas, y en bacterias Gram-positivas (genes de resistencia Clase K y L), como Staphylococcus, Bacillus y Streptococcus. El mecanismo de resistencia por protección ribosomal está codificado por determinantes de resistencia llamados TetM, N y O, y es común en Staphylococcus, Streptococcus, Campylobacter, Gardnerella, Haemophilus y Mycoplasma (A. A. Salyers, B. S. Speers and N. B. Shoemaker, Mol. Microbiol, 4:151-156 1990). Un compuesto de tetraciclina particularmente útil es 7-(dimetilamino)-6-desmetil-6-desoxitetraciclina, conocido como minociclina (ver Patente de EE.UU. Núm. 3.148.212, Patente de EE.UU. Núm. RE 26.253 y Patente de EE.UU. Núm. 3.226.436 tratadas a continuación). Sin embargo, las cepas que portan el mecanismo tetB (flujo de salida en bacterias gram-negativas), pero no tetK (flujo de salida en Staphylococcus) son resistentes a minociclina. Además, las cepas que portan tetM (protección ribosomal) son resistentes a minociclina. La presente invención describe la síntesis de nuevos compuestos de tetraciclina que demuestran actividad significativa in vitro e in vivo contra cepas susceptibles a tetraciclina y minociclina y algunas cepas resistentes a tetraciclina y minociclina, es decir, aquellos que portan determinantes de resistencia tetM (protección ribosomal).

35 Duggar, Patente de EE.UU. Núm. 2.482.055, desvela la preparación de Aureomicina.RTM. por fermentación que tiene actividad antibacteriana. Growich et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.007.965, desvela mejoras en la preparación por fermentación. Beereboom et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.043.875 desvela derivados de tetraciclina. Boothe et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.148.212, reeditada como Patente de EE.UU. Núm. RE 26.253, y Petisi et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.226.436, desvelan derivados de tetraciclina que son útiles para tratar infecciones bacterianas. Blackwood et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.200.149 desvela derivados de tetraciclina que poseen actividad microbiológica. Petisi et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.338.963 desvela compuestos de tetraciclina que tienen actividad antibacteriana de amplio espectro. Bitha et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.341.585 desvela compuestos de tetraciclina que tienen actividad antibacteriana de amplio espectro. Shu, Patente de EE.UU. Núm. 3.360.557 desvela 9-hidroxitetraciclinas que se ha encontrado que poseen actividad antibacteriana. Zambrano, Patente de EE.UU. Núm. 3.360.561 describe un procedimiento para la preparación de 9-nitrotetraciclinas. Martell et al., Patente de EE.UU. Núm. 3.518.306 divulga tetraciclinas que poseen actividad antibacteriana in vivo.

45 En la Patente de EE.UU. Núm. 5.021.407 se desvela un procedimiento para superar la resistencia de bacterias resistentes a tetraciclina. El procedimiento comprende la utilización de un compuesto agente de bloqueo junto con un antibiótico tipo tetraciclina. Esta patente no desvela nuevos compuestos de tetraciclina que tengan en sí mismos actividad contra microorganismos resistentes. En la Patente de EE.UU. Núm. 5494903 se describen 7-sustituido-9-sustituido amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas que tienen actividad antibacteriana de amplio espectro.

50 En resumen, ninguna de las patentes anteriores enseña o sugiere los compuestos novedosos de esta solicitud. Además, ninguna de las patentes anteriores enseña o sugiere nuevos compuestos de tetraciclina de la invención que tienen actividad contra cepas resistentes a tetraciclina y minociclina, así como cepas que normalmente son susceptibles a tetraciclinas.

**Sumario de la invención**

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 a continuación.

**Definiciones**

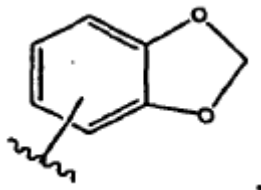
5 El término alquilo como un grupo o parte de un grupo significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono que puede ser sustituido independientemente en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, amino, ciano, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, arilo sustituido en forma opcional, fenilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, N-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, NH-(alquilo de 1 a 12 átomos de carbono)-arilo sustituido en forma opcional y heterociclilo de 3 a 8 átomos en el anillo. En algunas realizaciones de la invención alquilo es un resto de 1 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones de la invención alquilo es un resto de 1 a 3 átomos de carbono. En otras realizaciones alquilo está sustituido por heterociclilo de 4 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, pirrolidinilo).

15 El término alqueno significa una cadena de carbono lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono que tiene al menos un sitio de insaturación sustituido independientemente en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo arilo sustituido en forma opcional fenilo, heteroarilo, halógeno, amino, ciano, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono.

El término vinilo significa un resto  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ .

Como se usa en la presente memoria el término alcoxi como un grupo o parte de un grupo se refiere a alquilo-O- en el que alquilo es el definido anteriormente.

20 Como se usa en la presente memoria el término arilo como grupo o como parte de un grupo, por ejemplo, aralquilo, aroilo, significa un resto aromático que tiene 6, 10 o 14 átomos de carbono preferentemente 6 a 10 átomos de carbono, que pueden ser sustituidos en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alqueno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, benciloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alcoxicarbonilo metilendioxi, y fenilo. En particular, arilo es fenilo o naftilo sustituido en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes. Fenilo sustituido en forma opcional puede ser el resto



25 El término aralquilo como se usa en la presente memoria, de 7 a 16 átomos de carbono significa un alquilo sustituido con un grupo arilo en el que el grupo arilo y alquilo son los definidos anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo incluyen bencilo y fenetilo y similares.

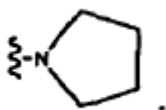
Fenilo como se usa en la presente memoria se refiere a un anillo aromático de carbono de 6 miembros.

30 Como se usa en la presente memoria el término alquino incluye restos de cadena lineal y ramificada que contienen 2 a 12 átomos de carbono que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono sustituido en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, amino, ciano, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria el término halógeno o halo significa F, Cl, Br o I.

35 Como se usa en la presente memoria el término cicloalquilo significa un anillo monocíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo de ejemplo incluyen entre otros a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización de la invención cicloalquilo es un resto de 5 o 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno de ellos está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, en el que un ejemplo no limitante es pirrolidinilo.



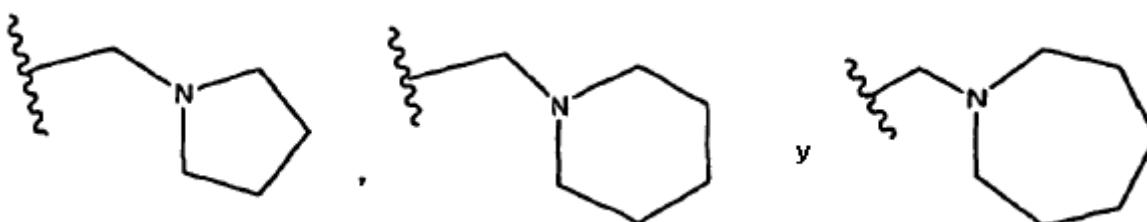
40 El término aroilo significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es el definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen benzoilo y naftoilo.

5 El término heteroarilo significa un anillo aromático heterocíclico, monocíclico de 5 o 6 átomos en el anillo que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. Los anillos heteroarilo pueden estar sustituidos en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, ariloxi,  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  y carboxi. Los restos heteroarilo no limitantes sustituidos en forma opcional incluyen: furanilo, tienilo, piridilo, tetrazolilo, imidazo, tiazolilo y similares. Además se incluyen benzofuranilo, benzotienilo y quinolinilo.

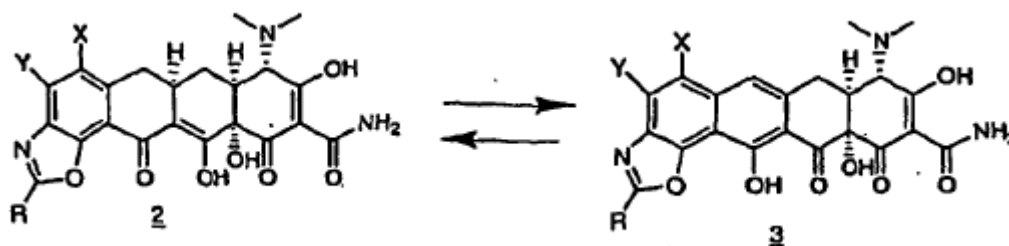
El término heteroarilcarbonilo significa un grupo heteroaril-C(O)- en el que el grupo heteroarilo es el definido anteriormente.

10 El término heterociclilo como se usa en la presente memoria representa un anillo saturado de 3 a 8 átomos que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos representativos son pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

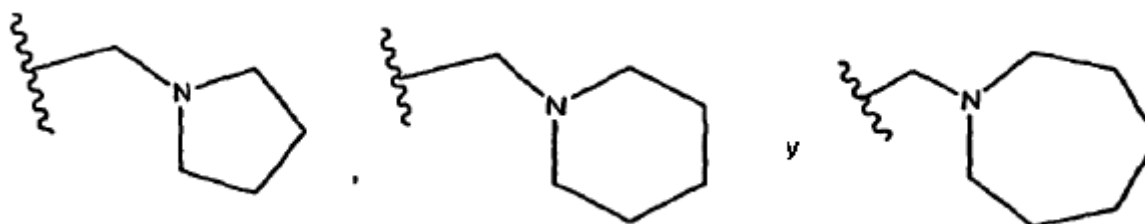
El término alquiheterociclilo significa un grupo alquil-heterociclilo en el que los grupos alquilo y heterociclilo son los definidos previamente. Los grupos alquiheterociclilo de ejemplo no limitantes incluyen restos de las fórmulas:



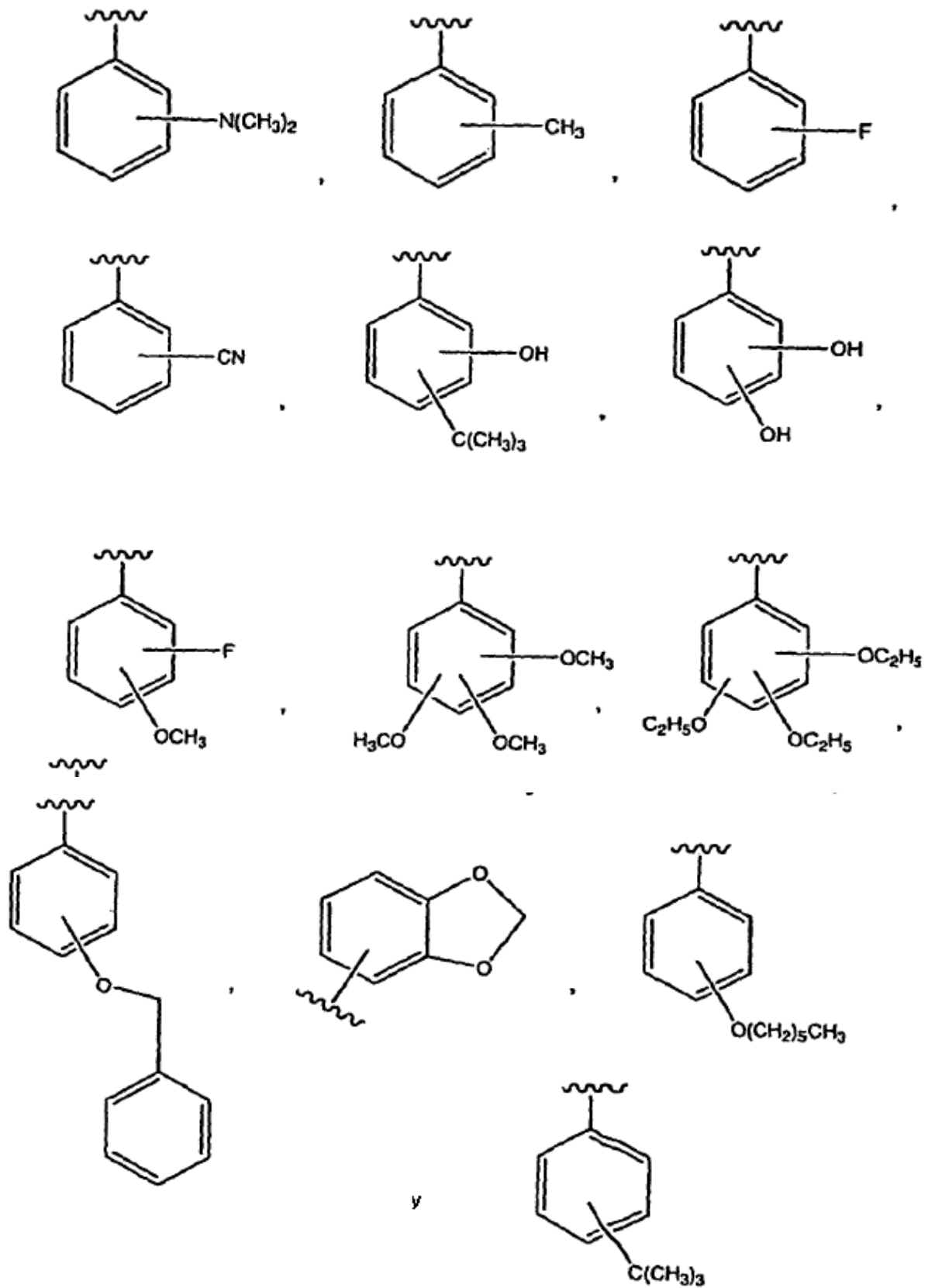
15 Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Se pretende que estas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, sean incluidas en el ámbito de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que existen como tautómeros se describen a continuación:



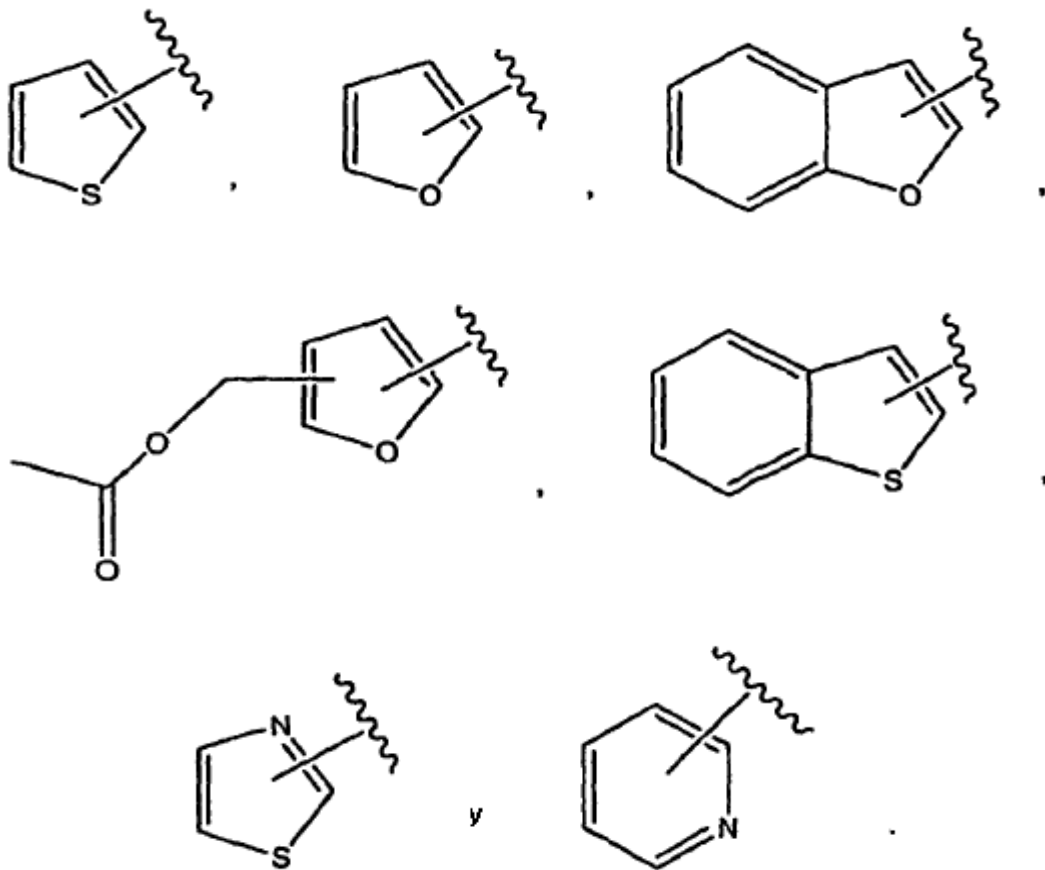
20 Una realización de esta invención es aquella en la que R de Fórmula (I) se selecciona del grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, y alquil-(heterociclilo) seleccionados de restos del grupo



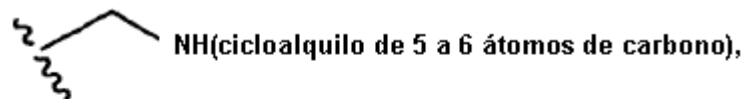
Otra realización de la invención es aquella en la que R de Fórmula (I) es fenilo sustituido en forma opcional con 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida, R se selecciona de restos del grupo



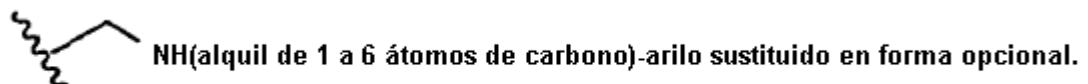
5 Otra realización preferida de la invención es aquella en la que R es heteroarilo. En una realización preferida R se selecciona de restos del grupo



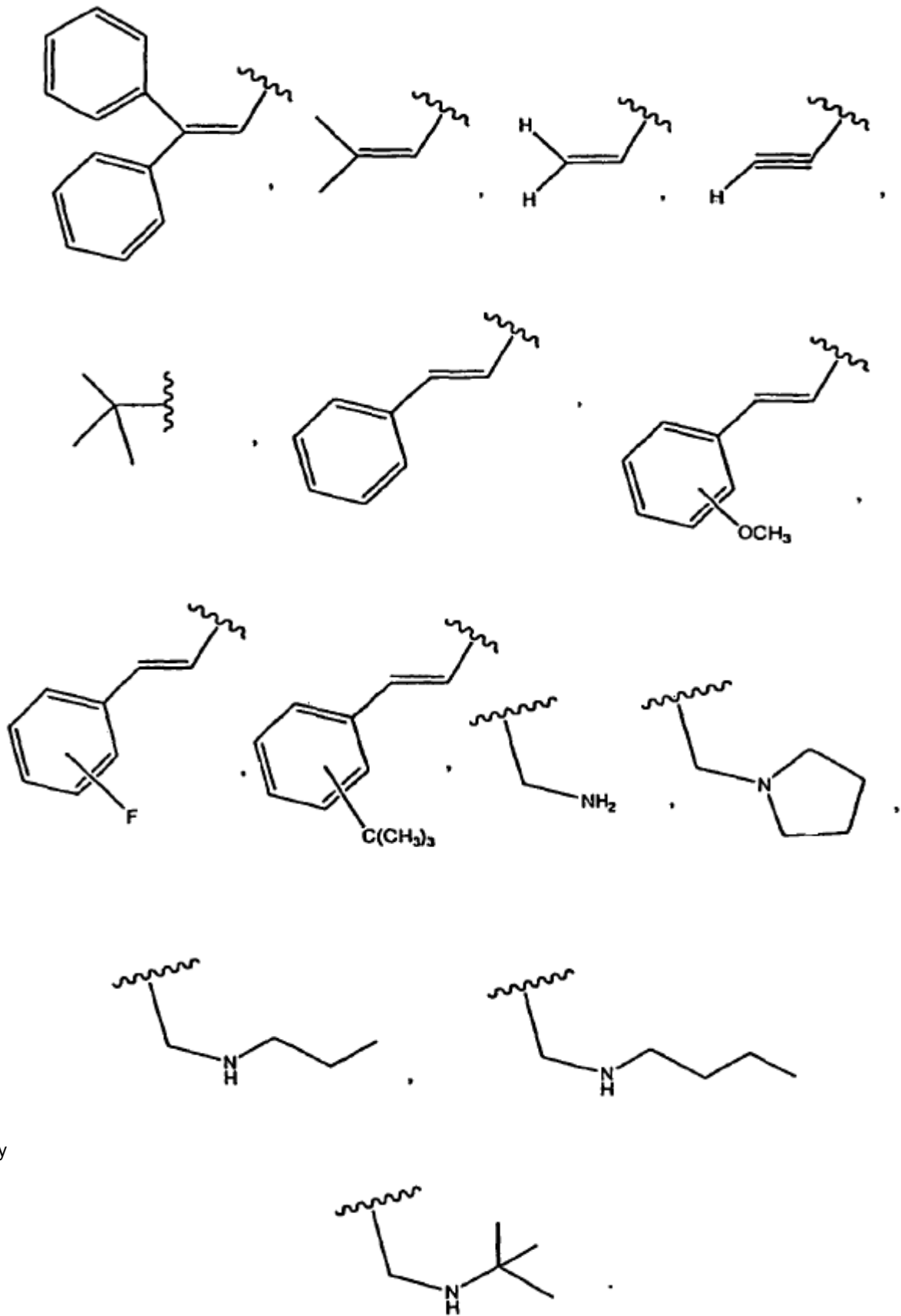
5 Una realización adicional de la invención es aquella en la que R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido en forma opcional, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido en forma opcional,



y

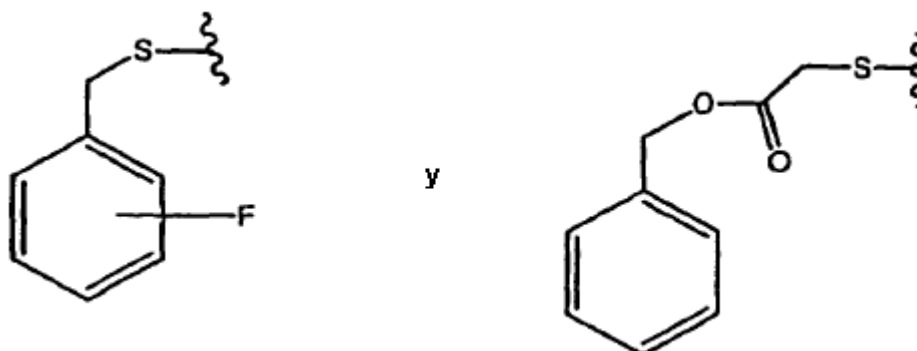


En una realización preferida R se selecciona de restos del grupo



y

Una realización adicional de la invención es aquella en la que R de Fórmula (I) es S-alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, S-CH<sub>2</sub>-arilo sustituido en forma opcional y S-CH<sub>2</sub>(CO)OCH<sub>2</sub>arilo sustituido en forma opcional. En una realización preferida R se selecciona de restos del grupo



5 Los compuestos preferidos de la invención incluyen los seleccionados del grupo:

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(2,2-difenilvinil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(7aS,8S,11aS)-8-(dimetilamino)-9,11a,13-trihidroxi-2-(2-metil-1-propenil)-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidro naftaceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

10 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-butil-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidro tetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(2-furil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

15 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(E)-2-feniletetil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

20 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

25 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(clorometil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octa hidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

30 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(propilamino)metil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

35 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(butilamino)metil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(propilamino)metil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida, y



(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(tert-butilamino)metil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos seleccionados del grupo:

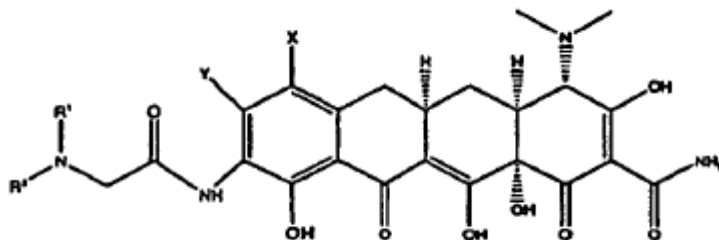
- 5 (7aS,8S,11aS)-8-(dimetilamino)-2-[4-(dimetilamino)fenil]-9,11a,13-trihidroxi-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidro naftaceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-butil-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidro tetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-(4-metilfenil)-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octa hidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- 10 (7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(3-fluorofenil)-9,11a,13-trihidroxi-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidro tetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-cianofenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octa hidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- 15 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[4-(dimetilamino)fenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a, 13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-tert-butil-2-hidroxifenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8, 11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida
- 20 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-dihidroxifenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11, 11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11, 11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- 25 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-6,6a,7,7a,8,11,11a, 13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(2,4,5-trietoxifenil)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- 30 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a, 13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-tert-butilfenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida y
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[4-(hexiloxi)fenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida.
- 35 Los compuestos preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo:
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-tien-3-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidro tetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- 40 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-benzofuran-2-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a, 13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(2-furil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidro tetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,
- acetato de {5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(aminocarbonil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo- 6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-2-il]-2-furil}metilo,
- 45 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-benzotien-3-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13- octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxil-11,13-dioxo-2-(1,3-tiazol-2-il)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida,

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxil-11,13-dioxo-2-piridin-4-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octa hidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida y

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxil-11,13-dioxo-2-piridin-3-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octa hidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida.

Una realización adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



o un sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

- 10 en la que:

X se selecciona de hidrógeno, amino, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo sustituido en forma opcional, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

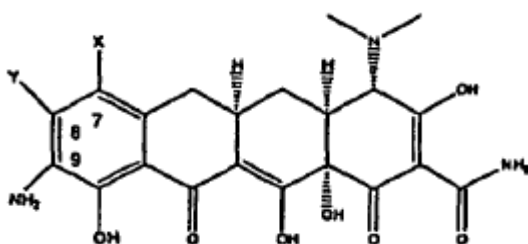
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono; o

- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno de ellos está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros;

Y se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

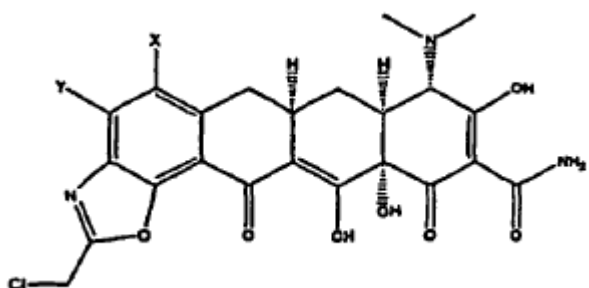
- 20 que comprende las etapas:

a. hacer reaccionar una 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



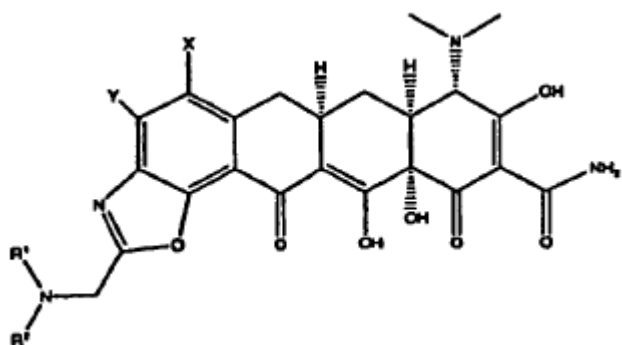
o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico

con 2-clorotrimetoxietano en un disolvente aprótico para producir un compuesto de cloro de fórmula

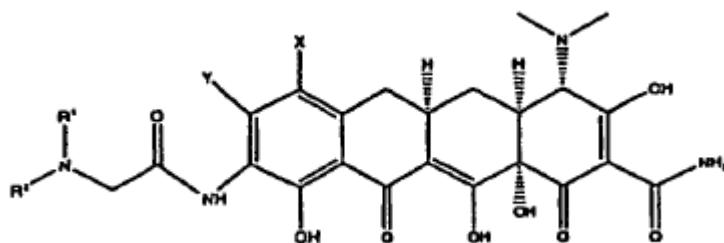


- 25

b. hacer reaccionar el compuesto de cloro con una amina  $R^1R^2NH$  para formar una amina sustituida de fórmula



c. hidrólisis de la amina sustituida con un ácido para dar un compuesto de fórmula



5 y

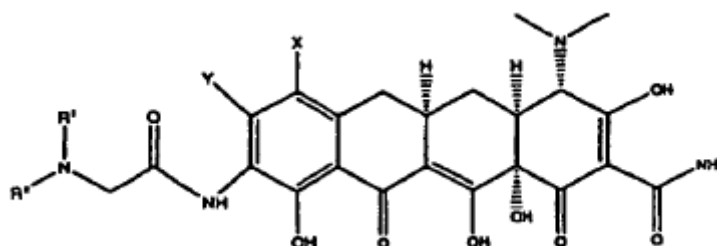
d. aislar el compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida del procedimiento X es  $N(CH_3)_2$  y la amina  $R^1R^2NH$  es t-butil amina.

En una realización preferida del procedimiento se prepara el compuesto [4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[2-(1,1-dimetiletilamino)acetilamino]-1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10

Otra realización de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



en la que:

15 X se selecciona de hidrógeno, amino,  $NR^1R^2$ , alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo, sustituido en forma opcional, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o

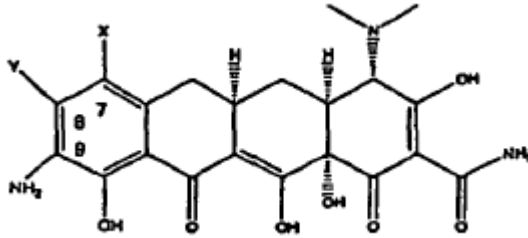
$R^1$  y  $R^2$  cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros;

20 Y se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, alqueno de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico

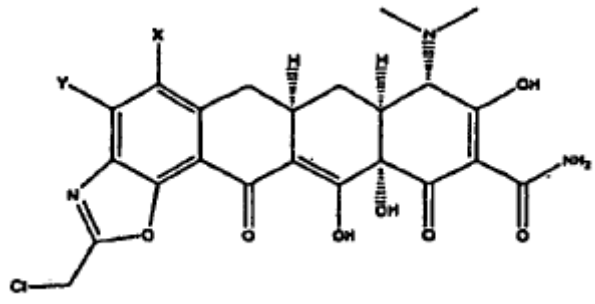
que comprende las etapas:

a. hacer reaccionar una 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula

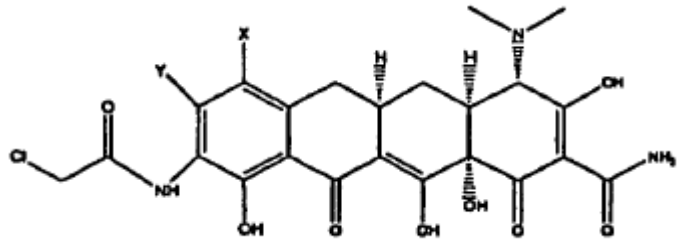


5 o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico

con 2-clorotrimetoxietano en un disolvente aprótico para producir un compuesto de cloro de fórmula

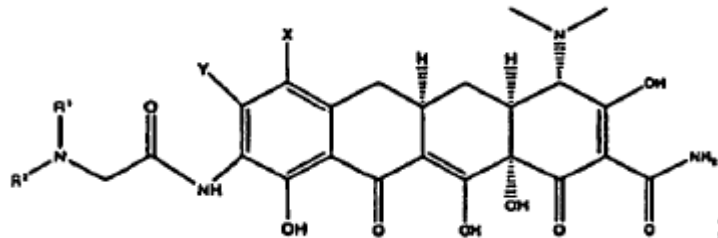


b. hacer reaccionar el compuesto de cloro con un ácido para dar 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



10

c. hacer reaccionar la 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina con una amina  $R^1R^2NH$  para dar un compuesto de fórmula



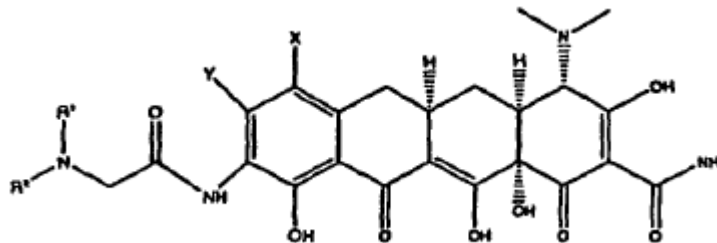
y

15 d. aislar el compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida del procedimiento X es  $N(CH_3)_2$  y la amina  $R^1R^2NH$  es t-butil amina.

En una realización preferida del procedimiento se prepara el compuesto [4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[2-(1,1-dimetiletilamino)acetilamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula



5

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico

en la que:

10 X se selecciona de hidrógeno, amino, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo sustituido en forma opcional, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

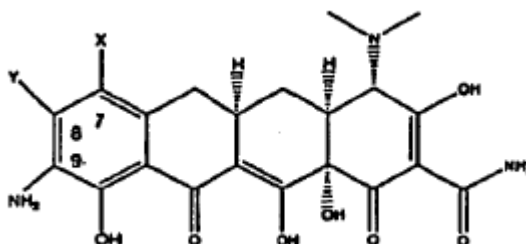
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros;

15 Y se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, alquenilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo, alquinilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

es producido por el procedimiento que comprende las etapas:

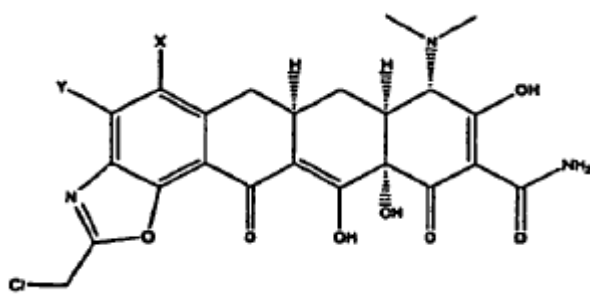
a. hacer reaccionar una 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



20

o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico

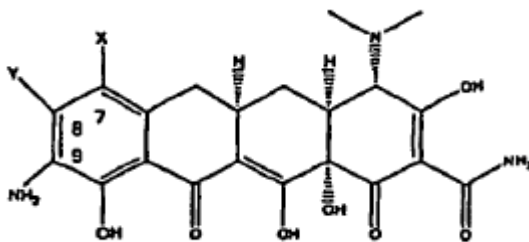
con 2-clorotrimetoxietano en un disolvente aprótico para producir un compuesto de cloro de fórmula



b. hacer reaccionar el compuesto de cloro con una amina R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH para formar una amina sustituida de fórmula

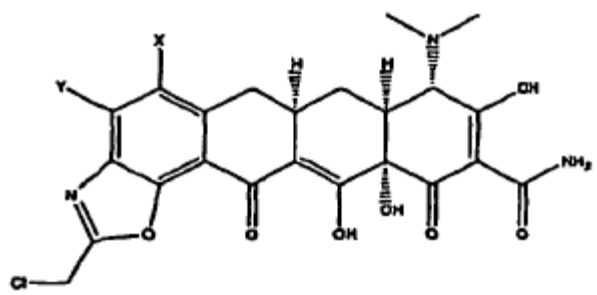


a. hacer reaccionar una 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



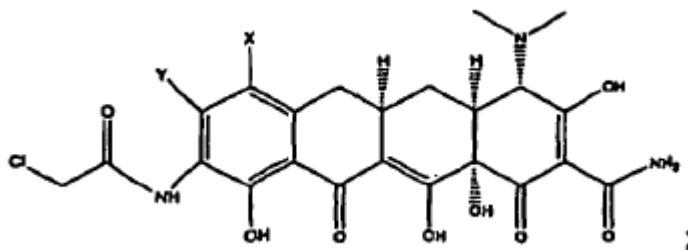
o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico

con 2-clorotrimetoxietano en un disolvente aprótico para producir un compuesto de cloro de fórmula



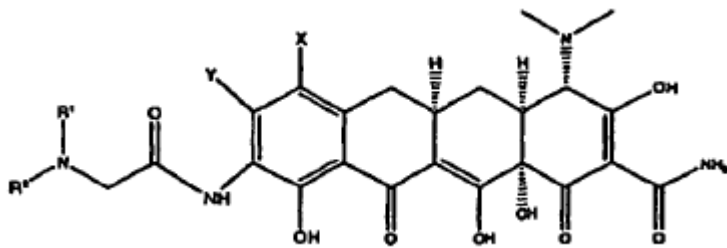
5

b. hacer reaccionar el compuesto de cloro con un ácido para dar 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



10

c. hacer reaccionar la 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina con una amina  $R^1R^2NH$  para dar un compuesto de fórmula



y

d. aislar el compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización preferida del procedimiento X es  $N(CH_3)_2$  y la amina  $R^1R^2NH$  es t-butil amina.

15 En una realización preferida se prepara el compuesto [4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[2-(1,1-dimetiletilamino)acetilamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante el procedimiento.

**Descripción de las realizaciones preferidas**

Los compuestos novedosos de la presente invención pueden ser preparados fácilmente de acuerdo con el siguiente Esquema I.

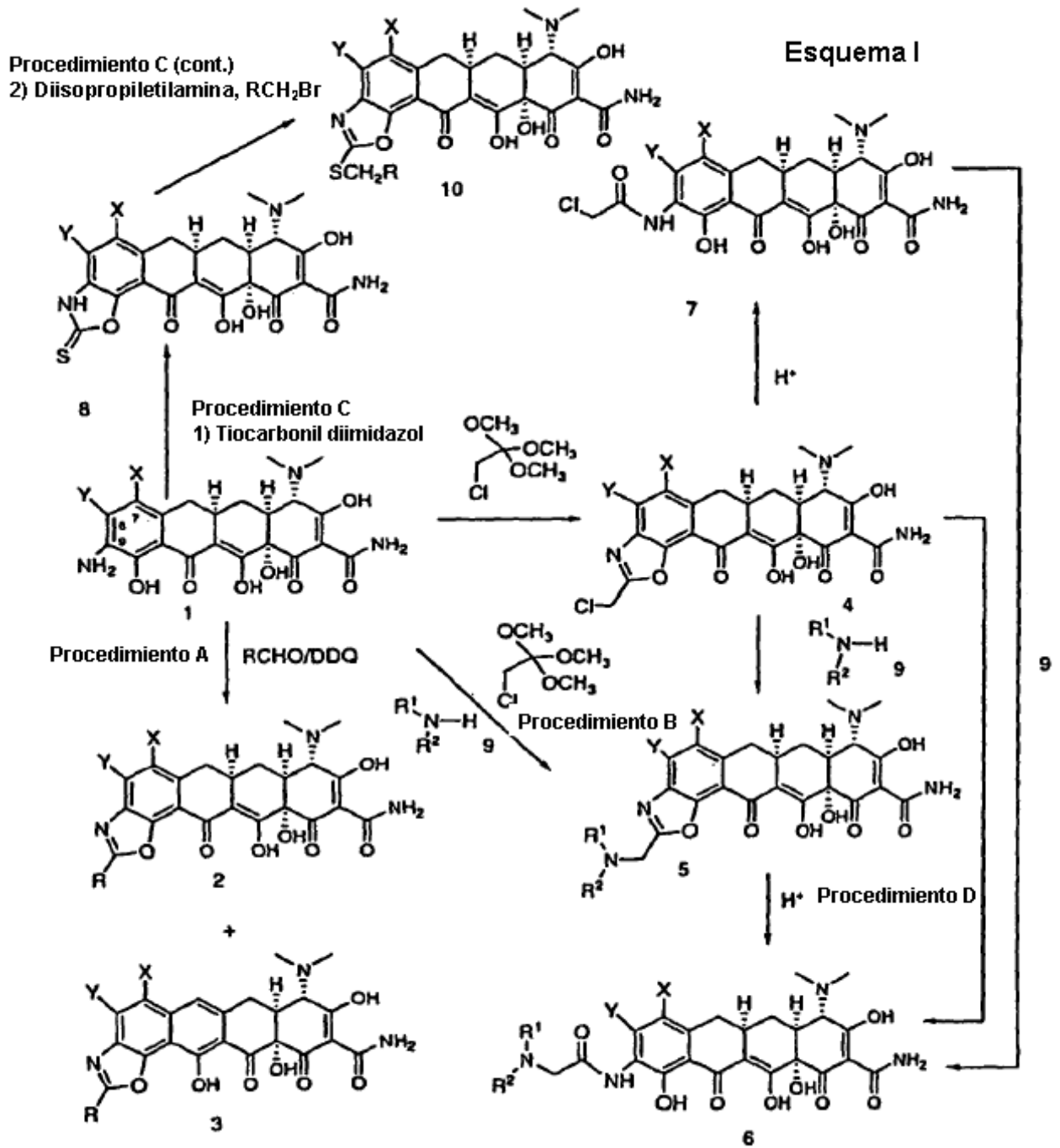
5 Las 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas 1 de partida o sales de las mismas aceptables desde el punto de vista farmacéutico en las que X e Y son los definidos anteriormente se hacen reaccionar con un aldehído RCHO en presencia de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) para dar benzoxazol 2 y 3 (Procedimiento A). Como se describió adicionalmente, la reacción de 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas 1 o sales de las mismas aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en las que X e Y son los definidos anteriormente se hace reaccionar con 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano en un disolvente aprótico como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar clorometil-benzoxazol 4, aislado en forma opcional, convertido a continuación en una amina sustituida 5 por reacción adicional con una amina 9 (Procedimiento B). La hidrólisis de la amina 5 produce 9-(2-sustituido aminometil carbonilamino)sustituido-6-dimetil-6-desoxitetraciclina 6 (Procedimiento D). La hidrólisis de clorometilbenzoxazol 4 da 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina 7 que puede hacerse reaccionar adicionalmente con la amina 9 para dar 9-(2-sustituido aminometil carbonilamino)sustituido-6-dimetil-6-desoxitetraciclina 6.

10 Además, la reacción de 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas 1 o sales de las mismas aceptables desde el punto de vista farmacéutico con tiocarbonildiimidazol proporciona tio 8 seguido por alquilación con RCH<sub>2</sub>Br en presencia de una amina que incluye N,N-diisopropiletilamina produce oxazol 10 (Procedimiento C).

15 Preferentemente, la amina 9 en la preparación de 9-(2-sustituido aminometil carbonilamino)sustituido-6-dimetil-6-desoxitetraciclina 6, en el Esquema I es t-butilamina.

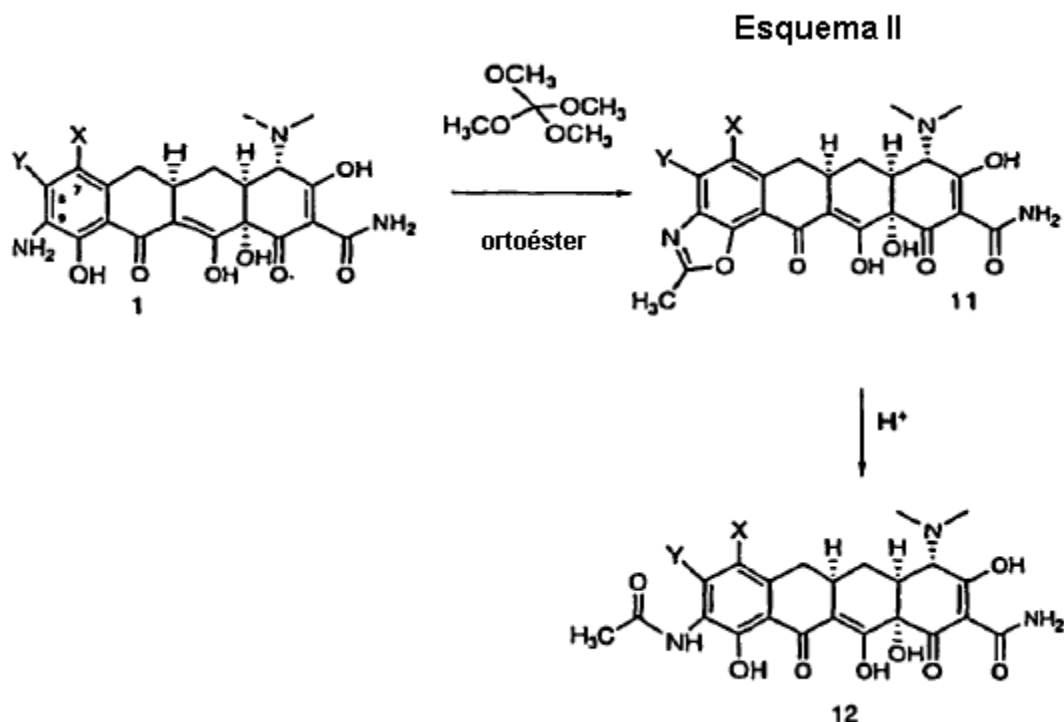
20





Como se muestra en el Esquema II, las 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclinas 1 de partida o sales de las mismas aceptables desde el punto de vista farmacéutico en las que X e Y son los definidos anteriormente se hacen reaccionar con un ortoéster de metilo para producir un derivado metil benzoxazol 11. La hidrólisis ácida del derivado metil benzoxazol 11 produce un derivado N-acetilo 12.

5



Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente apropiado a los reactivos y materiales empleados y adecuado para la transformación que se está realizando. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entienden que las diversas funcionalidades presentes en la molécula deben estar en consonancia con las transformaciones químicas propuestas. Esto puede requerir un juicio acerca del orden de las etapas de síntesis, la protección de los grupos, si es necesaria, y las condiciones de desprotección. Los sustituyentes en los materiales de partida pueden ser incompatibles con algunas de las condiciones de reacción. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica.

Algunos de los compuestos de los esquemas descritos anteriormente tienen un centro de asimetría. Los compuestos pueden, por lo tanto, existir en al menos dos y a menudo más formas estereoisoméricas. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos ya sea libres de otros estereoisómeros o mezclados con otros estereoisómeros en cualquier proporción y por lo tanto incluyen, por ejemplo, una mezcla racémica de enantiómeros así como mezclas diastereoméricas de los isómeros. La configuración absoluta de cualquier compuesto puede determinarse por cristalografía convencional de rayos X.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención pueden ser obtenidas como complejos de metales como aluminio, calcio, hierro, magnesio, manganeso y sales complejas; sales inorgánicas y orgánicas y los aductos de base de Mannich correspondientes utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 411-415, 1989). Preferentemente, los compuestos de la invención se obtienen como sales inorgánicas como de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico o sulfato; o sales orgánicas como acetato, benzoato, citrato, de cisteína u otros aminoácidos, fumarato, glicolato, maleato, succinato, tartrato alquilsulfonato o arilsulfonato. La formación de la sal ocurre preferentemente con el grupo C(4)-dimetilamino cuando se forman sales inorgánicas. Las sales son preferidas para la administración oral y parenteral.

#### Procedimientos estándar de pruebas farmacológicas

Procedimientos para la evaluación antibacteriana in vitro

Concentración inhibitoria mínima (CIM)

Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos. Las actividades in vitro de los antibióticos se determinan por el procedimiento de microdilución en caldo según lo recomendado por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS) (1). El caldo Mueller-Hinton II (MHBII) (BBL Cockeysville, MD) es el medio empleado en los procedimientos de prueba. Se inoculan placas de microtitulación que contienen diluciones seriadas de cada agente antimicrobiano con cada organismo para obtener la densidad adecuada ( $10^5$  UFC/ml) en un volumen final de 100  $\mu$ l. Las placas se incuban durante 18-22 horas a 35°C en aire ambiente. La concentración inhibitoria mínima para todos los aislamientos se define como la menor concentración de agente antimicrobiano que inhibe completamente el crecimiento del organismo, según lo detectado a simple vista.

# ES 2 372 635 T3

1. NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standards: M7-A5, vol. 20. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.

Tabla I

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	32	8	16	16	4	8
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet (B))	>64	>64	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	16	8	2	16	4	4
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	32	8	2	32	4	4
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet (M)+(K))	32	8	2	32	4	4
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	16	8	1	16	4	4
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	16	8	2	32	4	4
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	16	8	2	32	4	4
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	32	8	2	32	4	8
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet (L)+(M)+(S))	32	8	2	32	4	4
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	16	8	2	32	4	4
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	16	8	2	16	16	16
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	8			32	8	16
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	8	8	8	16	16	16
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	>64			16	16	32
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	>64			>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64	>64

# ES 2 372 635 T3

Tabla II

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 10	Ejemplo 11
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	8	16	32	>64
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	8	8	8	32
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	8	16	16	64
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M) +(K))	8	8	16	32
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	8	16	16	64
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	16	16	64
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	8	8	16	64
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	8	32	16	64
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L) +(M)+(S))	8	16	16	>64
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van resistente)	8	8	8	64
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	8	32	16	32
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	16	16	8	32
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	8	16	16	32
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	4	64	>64	32
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	64	>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64

# ES 2 372 635 T3

Tabla III

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	>64	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	4	4	16	32	16
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	32	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet (B))	>64	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	4	4	4	64	16
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	8	4	4	64	16
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet (M)+(K))	8	8	8	64	16
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	8	4	4	64	16
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	8	4	64	16
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	4	4	4	64	16
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	8	8	8	64	16
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet (L)+(M)+(S))	8	8	8	64	16
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	8	8	4	64	16
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	8	32	16	>64	>64
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	8	16	16	>64	>64
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	4	16	16	>64	64
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	4	16	4	64	>64
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	16	>64	>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64

Tabla IV

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )

		Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	>64	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	4	4	4	32	>64
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet (B))	>64	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	8	4	4	32	64
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet(M))	8	4	4	32	32
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	4	4	32	32
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	8	4	4	32	32
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP –In Vivo)	8	4	8	64	64
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	8	4	4	32	32
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	8	4	8	64	>64
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet (L)+(M)+(S))	16	4	8	64	64
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	8	4	4	32	32
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	32	16	4	>64	>64
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	32	16	4	64	>64
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	16	16	8	32	>64
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	16	8	16	32	>64
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 ATCC	>64	>64	>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64

# ES 2 372 635 T3

Tabla V

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 22	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet(M))	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	8	32	8	32
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	8	32	8	16
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	8	32	4	16
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	32	8	16
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	8	32	4	32
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	8	32	8	32
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	8	64	4	16
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	8	32	8	32
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	8	32	4	16
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	8	32	4	16
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	32	64	32	>64
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	32	64	32	>64
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	16	32	16	64
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	16	>64	16	>64
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64

# ES 2 372 635 T3

Tabla VI

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30	Ejemplo 31
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	>64	>64	>64	>64	>64
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	>64	>64
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	32	16	8	8	4
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64	>64
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet (B))	>64	>64	>64	>64	>64
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	8	8	8	4	8
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	16	8	8	8	4
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet (M)+(K))	8	8	8	8	8
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	8	16	8	8	8
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	16	16	8	8	8
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	8	8	8	4	8
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	16	16	8	8	8
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet (L)+(M)+(S))	8	8	8	4	8
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	8	8	8	4	8
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	64	32	32	16	8
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	64	64	32	16	8
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	64	16	16	16	8
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	>64	64	16	32	16
19	<i>H. influenzae</i> < > GC6896 (ATCC Control)	>64	>64	>64	>64	>64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64



Tabla VII

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )

		Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Ejemplo 35	Ejemplo 36
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	>64	>64	>64	16	4
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	>64	>64	>64	8	4
3	<i>E. coli</i> GC4560 (IMP mutante)	>64	16	32	0,50	1
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	>64	64	>64	4	2
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet (B))	>64	>64	>64	32	4
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	>64	16	32	0,50	4
7	<i>S. aureus</i> GC6466 (tet (M))	>64	32	64	1	4
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet (M)+(K))	>64	32	64	8	16
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet (K))	>64	16	32	4	4
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	>64	16	64	1	4
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	>64	16	32	0,50	2
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	64	16	32	1	4
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet (L)+(M)+(S))	>64	16	32	4	4
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	64	16	32	1	4
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	16	16	32	0,50	1
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	8	32	64	0,25	1
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	16	8	32	0,25	1
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	32	8	16	0,50	1
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	>64	32	>64	2	4
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64	>64	>64

Tabla VIII

Actividad antibacteriana de compuestos (7-sustituido)-8-(sustituido)-9-(sustituido)-tetraciclinas - CIM (µg/ml)

		Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39
1	<i>E. coli</i> GC2270 (tet (M))	4	32	32
2	<i>E. coli</i> GC4559 (parental GC4560)	2	32	32
3	<i>E. coli</i> ,GC4560 (IMP mutante)	1	8	8
4	<i>E. coli</i> GC2203 (ATCC Control)	2	32	32
5	<i>E. coli</i> GC1073 (tet(B))	2	32	32
6	<i>S. aureus</i> GC1131 (Clínica)	4	32	32
7	<i>S aureus</i> GC6466 (tet(M))	4	32	32
8	<i>S. aureus</i> GC6467 (tet(M)+(K))	8	>64	>64
9	<i>S. aureus</i> GC1079 (tet(K))	4	64	64
10	<i>S. aureus</i> GC4536 (Smith MP -In Vivo)	4	16	32
11	<i>S. aureus</i> GC2216 (ATCC Control)	4	32	32
12	<i>E. faecalis</i> GC4555 (ATCC Control)	2	16	32
13	<i>E. faecalis</i> GC2267 (tet(L)+(M)+(S))	4	64	64
14	<i>E. faecalis</i> GC2242 (Van-resistente)	2	16	32
15	<i>S. pneumoniae</i> * GC4465 (Clínica)	1	4	8
16	<i>S. pneumoniae</i> * GC1894 (Clínica)	1	4	8
17	<i>S. pyogenes</i> * GC4563 (Clínica)	1	4	8
18	<i>M. catarrhalis</i> * GC6907 (Clínica)	1	4	8
19	<i>H. influenzae</i> <> GC6896 (ATCC Control)	4	64	64
20	<i>C. albicans</i> GC3066 ATCC (Control)	>64	>64	>64

5 Cuando los compuestos de la invención se emplean como antibacterianos, pueden combinarse con uno o más vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares, y pueden ser administrados por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos dispersables, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 20 a 50% de etanol, y similares, o por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones

inyectables estériles que contienen de aproximadamente 0,05 a 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Estas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90% del principio activo en combinación con el vehículo, más usualmente entre aproximadamente 5% y 60% en peso.

5 Una cantidad efectiva de un compuesto de aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal puede administrarse de una a cinco veces por día a través de cualquier vía de administración habitual, incluyendo entre otras a las vías oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), tópica o rectal, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cada paciente en particular puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, gravedad de una afección en particular, y el huésped sometido a tratamiento.

15 Estos compuestos activos pueden administrarse por vía oral así como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles como aceites de maíz, maní y ajonjolí, que sean apropiados a la naturaleza del principio activo y la forma particular de administración deseada. Los adyuvantes empleados habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser incluidos ventajosamente, tales como agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas de los compuestos de la invención desde la perspectiva de la facilidad de preparación y administración son composiciones sólidas, especialmente comprimidos y cápsulas con rellenos duros o con rellenos líquidos. Se prefiere la administración oral de los compuestos.

25 Estos compuestos activos también pueden administrarse por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o sal aceptable desde el punto de vista farmacológico pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

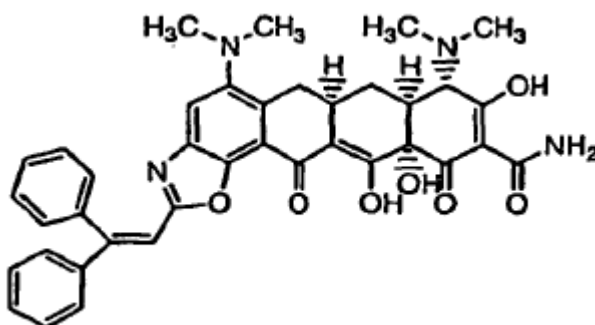
30 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado que tenga la capacidad de administrarse fácilmente con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar preservada contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceite vegetal.

La invención se describirá más detalladamente en conjunto con los siguientes ejemplos específicos que no deben interpretarse como una limitación al alcance de la invención.

### Ejemplo de Procedimiento A

#### 40 Ejemplo 1

(6aR,7aS,8S,11aS)-5.8-bis(dimetilamino)-2-(2,2-difenilvinil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a-,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



45 Se disuelve sal de sulfato de 9-aminonociclina (0,500 g, 0,748 mmol) en DMF anhidra y se trata con  $\beta$ -fenilcinamaldehído (0,779 g, 3,74 mmol, 5 equivalentes). La solución es tratada a continuación con DOQ (0,085 g,

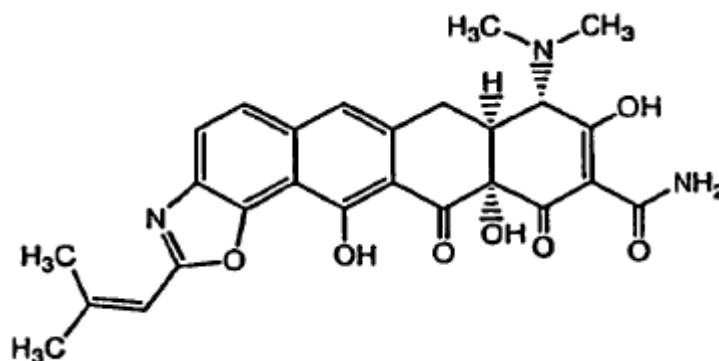
0,374 mmol, 0,5 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante 5 min. La espectrometría de masas ES+ mostró una proporción de 1:1 de producto y material de partida. Se añade una segunda porción de DDQ (0,068 g, 0,300 mmol, 0,4 equivalentes). Después de aproximadamente 5 minutos, se añade acetonitrilo (7,5 ml), y toda la mezcla de reacción se vierte lentamente en éter (750 ml). El sólido de color rosado se elimina por filtración y se lava con éter fresco para producir 0,480 g del producto en bruto. Este material se disuelve en agua (75 ml) para dar una solución a pH 2,2, que se extrae con diclorometano (2 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se eleva a 3,0 con solución acuosa de amoníaco, y la solución se extrae nuevamente con diclorometano (2 x 100 ml.) Los cuatro extractos orgánicos se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtran y concentran hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. Se añade una pequeña porción de metanol (1 ml), y la solución concentrada se trata gota a gota con HCl 1 M en éter. El precipitado sólido se filtra, se lava con éter fresco y el producto se seca al vacío como su sal de HCl.

Señales de 1H RMN seleccionadas:  $\delta$  4,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26-7,45 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Los compuestos de esta invención listados a continuación en los Ejemplos 2 a 37 se preparan sustancialmente siguiendo el procedimiento descrito en detalle anteriormente en el Ejemplo 1 utilizando el procedimiento A.

### 15 Ejemplo 2

(7aS,8S,11aS)-8-(dimetilamino)-9,11a,13-trihidroxi-2-(2-metil-1-propenil)-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidronaftaceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

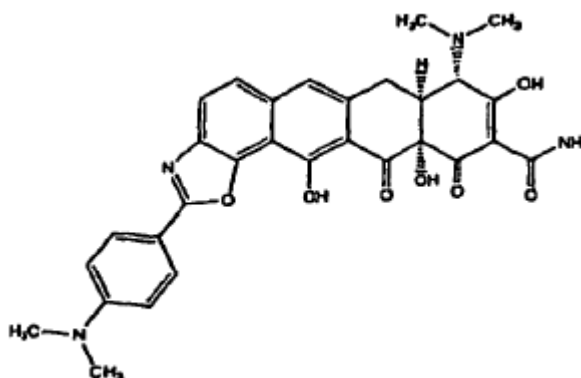


MS  $m/z$  492 (M+H)

20 HRMS: calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$ , 491,16925; hallado (ESI+), 492,1765

### Ejemplo 3

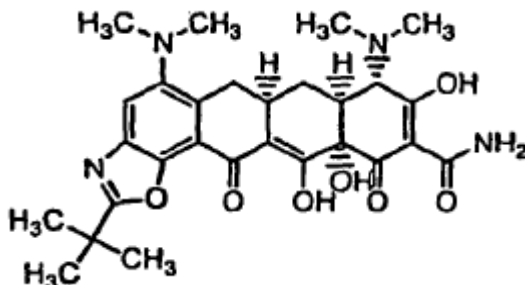
(7aS,8S,11aS)-8-(dimetilamino)-2-[4-(dimetilamino)fenil]-9,11a,13-trihidroxi-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidronaftaceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



25 HRMS: calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$ , 566,1958; hallado (ESI+), 557,2030

**Ejemplo 4**

6aR,7aS,8S,11aS)-2-tert-butil-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



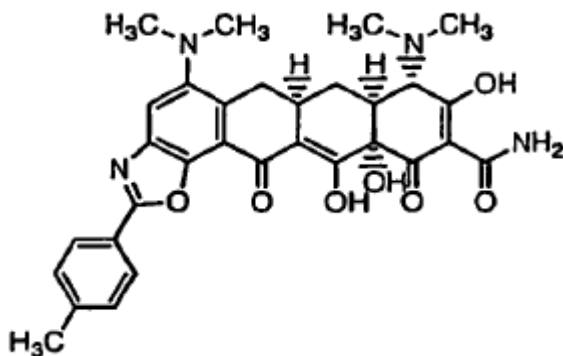
5 MS (ESI)  $m/z$  539,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  270,4 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{28}H_{34}N_4O_7 \cdot HCl$ , 574,2194; hallado (ESI-), 537,23462;

**Ejemplo 5**

10 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-(4-metilfenil)-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



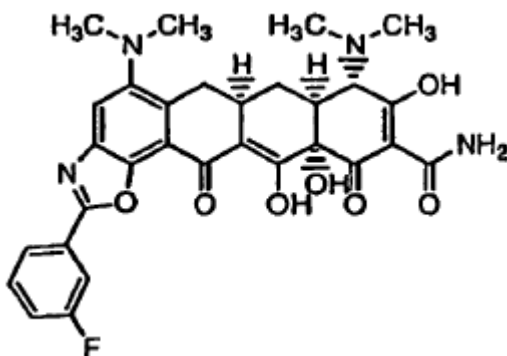
MS (ESI)  $m/z$  573,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  287 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{31}H_{32}N_4O_7 \cdot HCl$ , 608,2038; hallado (ESI-), 571,21905;

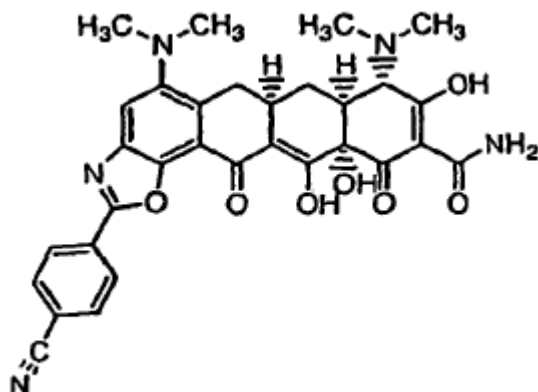
**Ejemplo 6**

(7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(3-fluorofenil)-9,11a,13-trihidroxi-11,12-dioxo-7,7a,8,11,11a,12-hexahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



**Ejemplo 7**

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-cianofenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

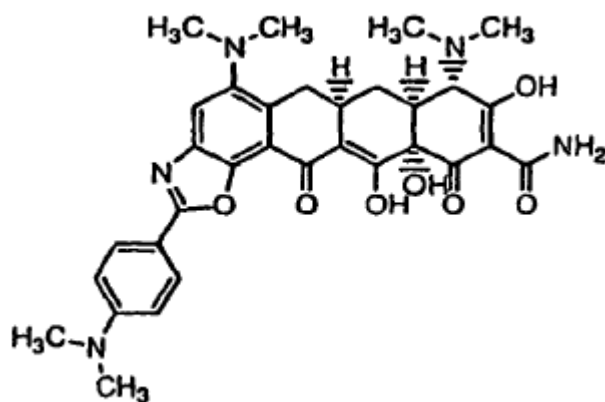


5 MS (ESI)  $m/z$  584.4 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{31}H_{29}N_5O_7 \cdot HCl$ , 619,1834; hallado (ESI-), 582,19817;

**Ejemplo 8**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[4-(dimetilamino)fenil]9,9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



10

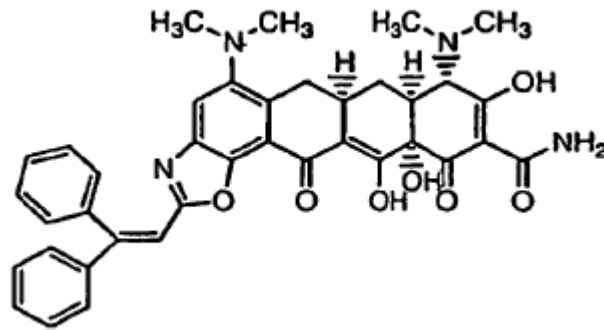
MS (ESI)  $m/z$  602,2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  301,8 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{35}N_5O_7 \cdot HCl$ , 637,2303; hallado (ESI-), 600,24521;

**Ejemplo 9**

15 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(2,2-difenilvinil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



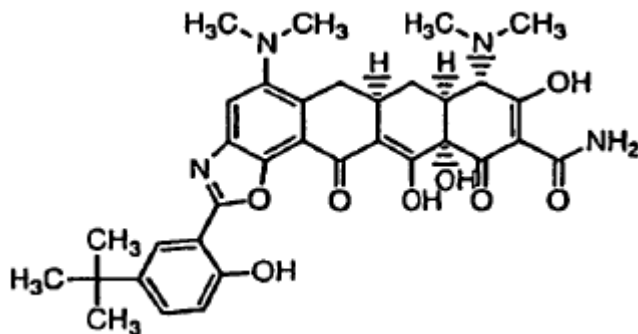
MS (ESI)  $m/z$  661,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  331,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{38}H_{36}N_4O_7 \cdot HCl$ , 696,2351; hallado (ESI-), 659,24957;

5 **Ejemplo 10**

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(5-tert-butil-2-hidroxifenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

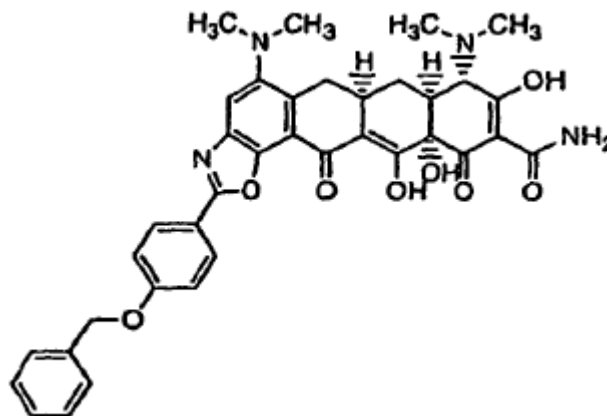


MS (ESI)  $m/z$  631,4 (M+H);

10 HRMS: calculado para  $C_{34}H_{38}N_4O_8 \cdot HCl$ , 666,2456; hallado (ESI+), 631,27753;

**Ejemplo 11**

(6aR,7aS,8S,118S)-2-[4-(benciloxi)fenil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

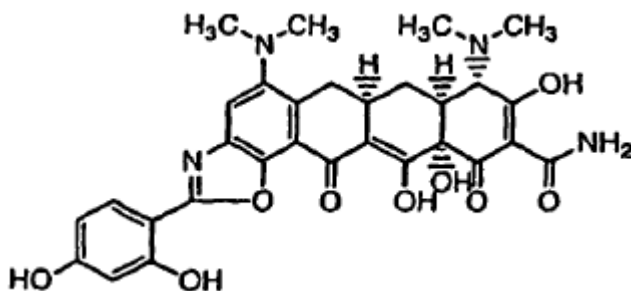


MS (ESI)  $m/z$  665,2 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{37}H_{36}N_4O_8 \cdot HCl$ , 700,2300; hallado (ESI+), 665,26096.

### Ejemplo 12

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(2,4-dihidroxifenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

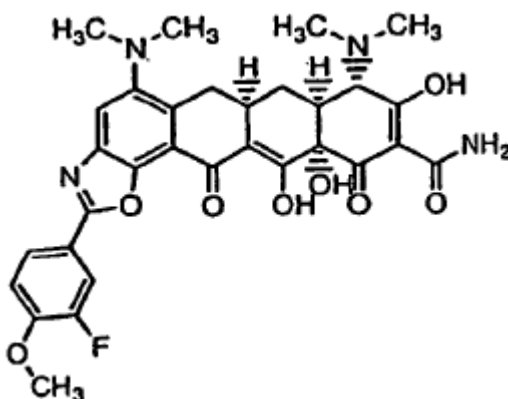


MS (ESI)  $m/z$  591,2 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{30}H_{30}N_4O_9 \cdot HCl$ , 626,1780; hallado (ESI-), 589,1927;

### Ejemplo 13

- 10 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



MS (ESI)  $m/z$  607,3 (M+H);

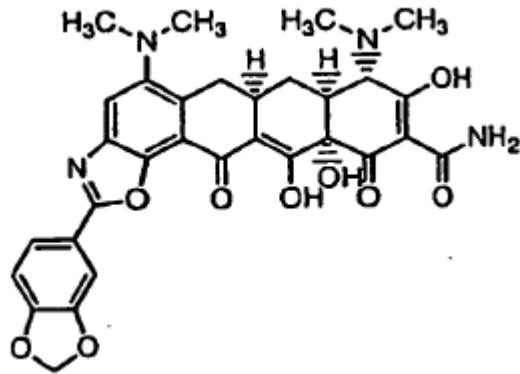
MS (ESI)  $m/z$  304 (M+2H);

- 15 HRMS: calculado para  $C_{31}H_{31}FN_4O_8 \cdot HCl$ , 642,1893; hallado (ESI-), 605,20519;

### Ejemplo 14

- (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida





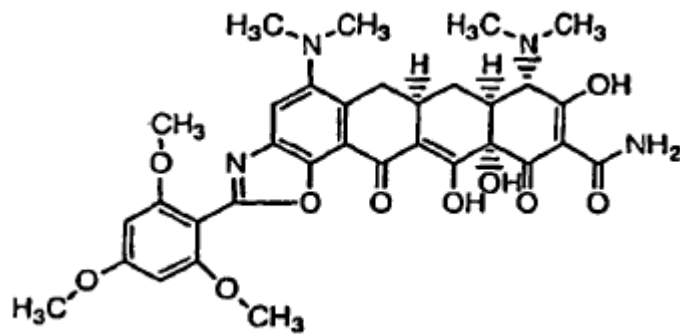
MS (ESI)  $m/z$  603,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302,1 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{31}H_{30}N_4O_9 \cdot HCl$ , 638,1780; hallado (ESI+), 603,20953;

5 **Ejemplo 15**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

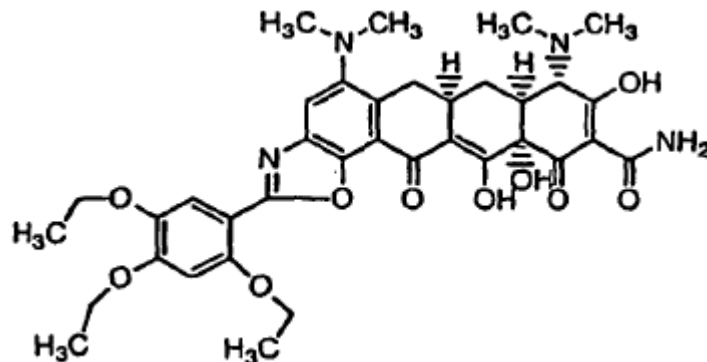


MS (ESI)  $m/z$  649,2 (M+H);

10 HRMS: calculado para  $C_{33}H_{36}N_4O_{10} \cdot HCl$ , 684,2198; hallado (ESI-), 647,23441;

**Ejemplo 16**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(2,4,5-trietoxifenil)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

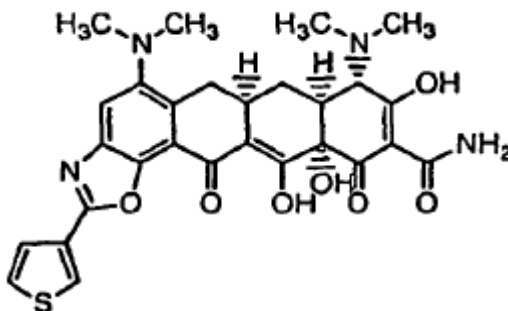


15 MS (ESI)  $m/z$  691,3 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{36}H_{42}N_4O_{10} \cdot HCl$ , 726,2668; hallado (ESI+), 691,29817;

### Ejemplo 17

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-tien-3-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



5

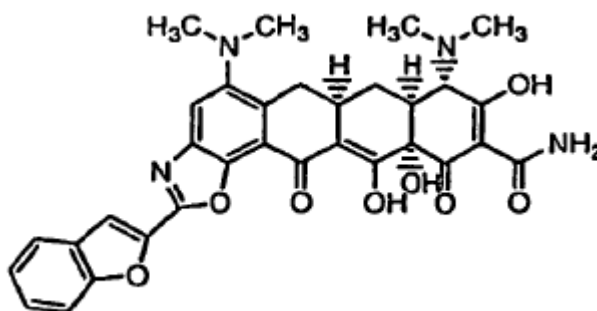
MS (ESI)  $m/z$  565,2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  283,4 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{28}H_{28}N_4O_7S \cdot HCl$ , 600,1445; hallado (ESI-), 563,15992;

### Ejemplo 18

10 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-benzofuran-2-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

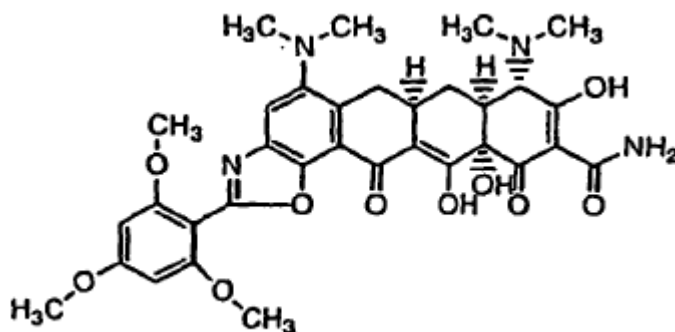


MS (ESI)  $m/z$  599,3 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{30}N_4O_8 \cdot HCl$ , 634,1830; hallado (ESI-), 597,19811;

15 **Ejemplo 19**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

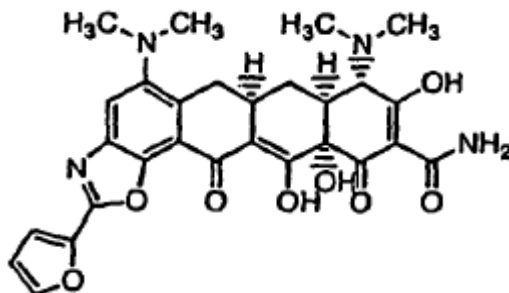


MS (ESI)  $m/z$  612,2 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{33}H_{33}N_5O_7 \cdot HCl$ , 647,2147; hallado (ESI+), 612,24406;

### Ejemplo 20

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-(2-furil)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

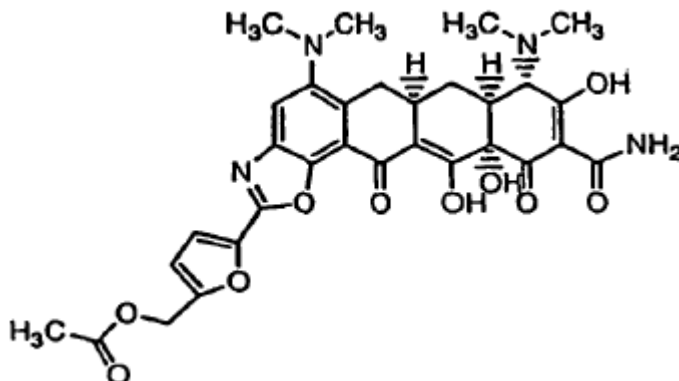


MS (ESI)  $m/z$  549,3 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{28}H_{28}N_4O_6 \cdot HCl$ , 584,1674; hallado (ESI-), 547,1822;

### Ejemplo 21

- 10 Acetato de {5-[(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(aminocarbonil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-2-il]-2-furil}metilo

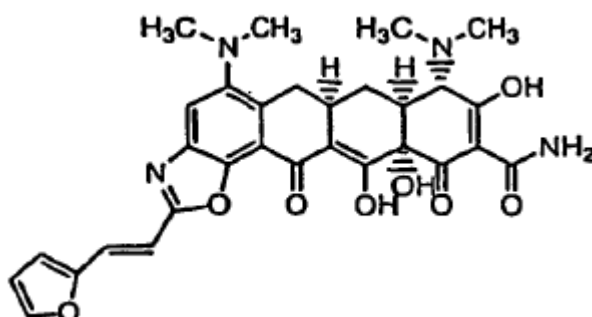


MS (ESI)  $m/z$  621,2 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{31}H_{32}N_4O_{10} \cdot HCl$ , 656,1885; hallado (ESI+), 621,21807;

- 15 **Ejemplo 22**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(2-furil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



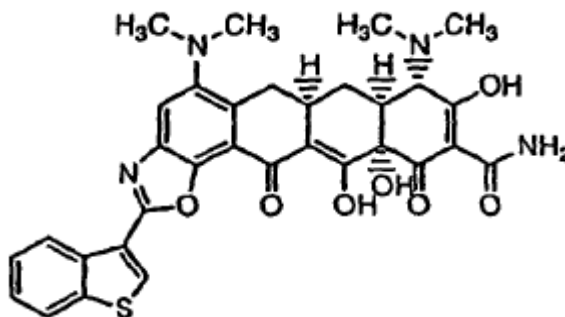
MS (ESI)  $m/z$  575,2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  288,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{30}H_{30}N_4O_8 \cdot HCl$ , 610,1830; hallado (ESI-), 573,1985;

### Ejemplo 23

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(1-benzotien-3-il)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

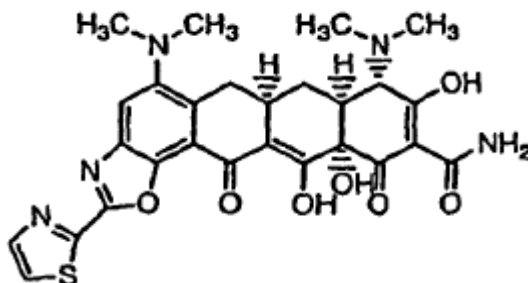


MS (ESI+)  $m/z$  615,1 ((M+H)+);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{30}N_4O_7S \cdot HCl$ , 650,1602; hallado (ESI+), 615,19036;

### 10 Ejemplo 24

- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(1,3-tiazol-2-il)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



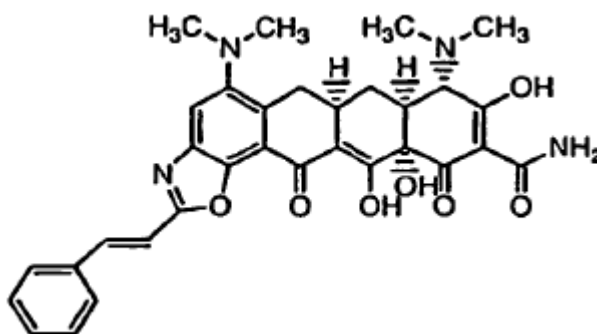
MS (ESI)  $m/z$  566,4 (M+H);

- 15 MS (ESI)  $m/z$  283,6 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{27}H_{27}N_5O_7S \cdot HCl$ , 601,1398; hallado (ESI+), 566,16973;

### Ejemplo 25

- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(E)-2-feniletetil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



20

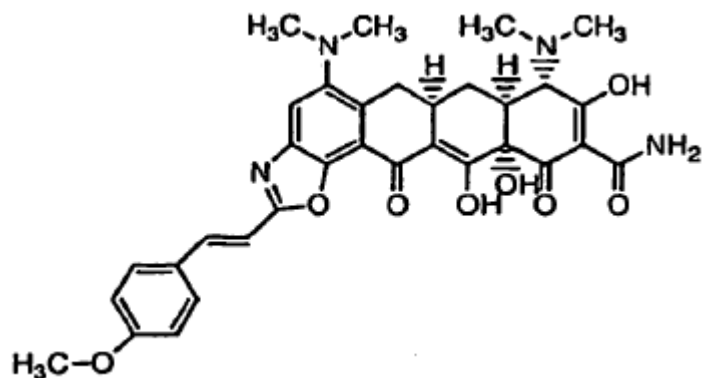
MS (ESI)  $m/z$  585,4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  293,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{32}N_4O_7 \cdot HCl$ , 620,2038; hallado (ESI+), 585,2329;

#### Ejemplo 26

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



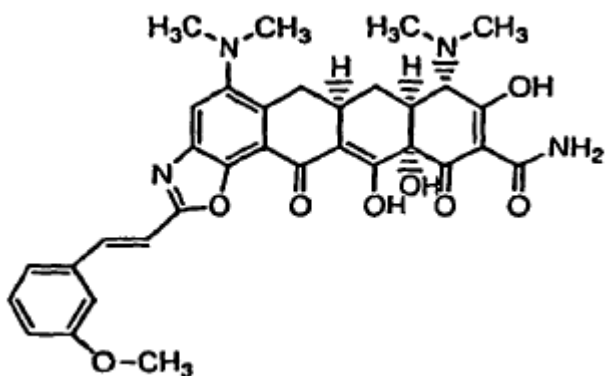
MS (ESI)  $m/z$  615,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308,3 (M+2H);

- 10 HRMS: calculado para  $C_{33}H_{34}N_4O_8 \cdot HCl$ , 650,2143; hallado (ESI+), 615,24413;

#### Ejemplo 27

- 15 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



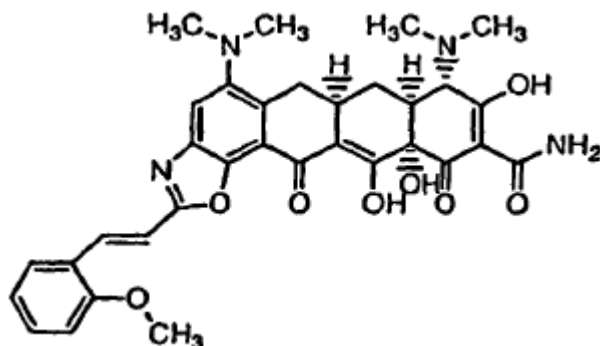
- 15 MS (ESI)  $m/z$  615,4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{33}H_{34}N_4O_8 \cdot HCl$ , 650,2143; hallado (ESI+), 615,24419;

**Ejemplo 28**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-2-[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



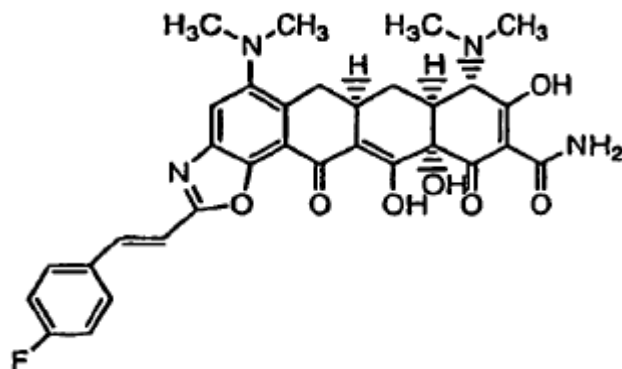
5 MS (ESI)  $m/z$  615,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{33}H_{34}N_4O_8 \cdot HCl$ , 650,2143; hallado (ESI+), 615,24408;

**Ejemplo 29**

10 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



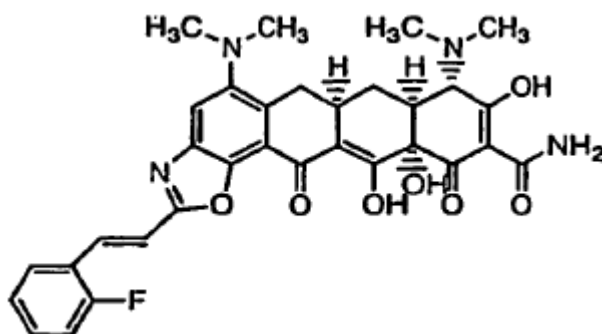
MS (ESI)  $m/z$  603,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{31}FN_4O_7 \cdot HCl$ , 638,1944; hallado (ESI+), 603,22476;

**Ejemplo 30**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



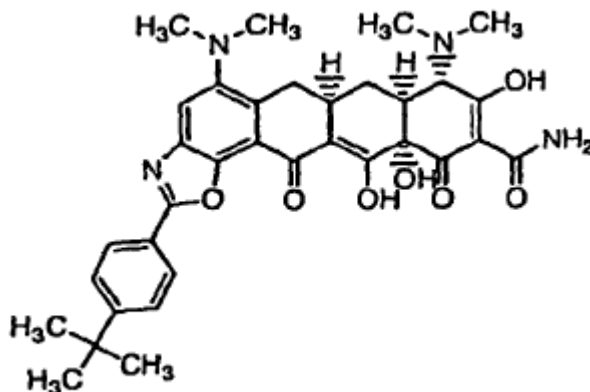
MS (ESI)  $m/z$  603,2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  302,3 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{32}H_{31}FN_4O_7 \cdot HCl$ , 638,1944; hallado (ESI+), 603,22469;

### Ejemplo 31

- 5 (6aR,7aS,8S,11aS)-2-(4-tert-butilfenil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



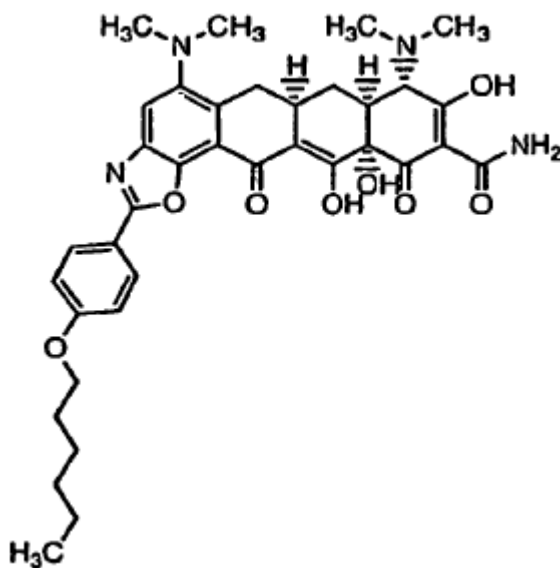
MS (ESI)  $m/z$  615,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  308,3 (M+2H);

- 10 HRMS: calculado para  $C_{34}H_{38}N_4O_7 \cdot HCl$ , 650,2507; hallado (ESI+), 615,28057;

### Ejemplo 32

- (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino),2-[4-(hexiloxi)fenil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



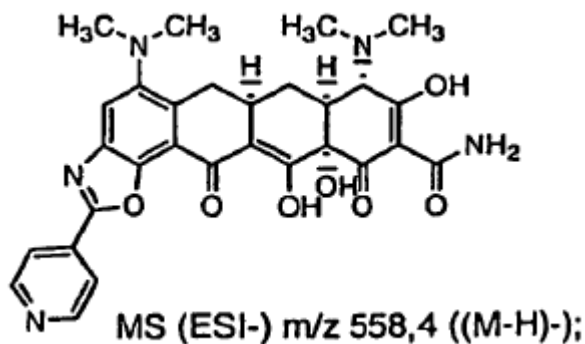
- 15 MS (ESI)  $m/z$  659,4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  330,4 (M+2H);

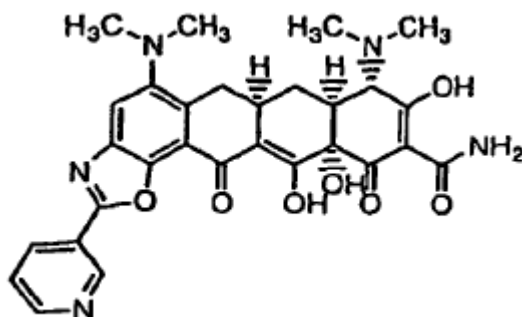
HRMS: calculado para  $C_{36}H_{42}N_4O_8 \cdot HCl$ , 694,2769; hallado (ESI+), 659,30693;

**Ejemplo 33**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-piridin-4-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

5 **Ejemplo 34**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-piridin-3-il-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



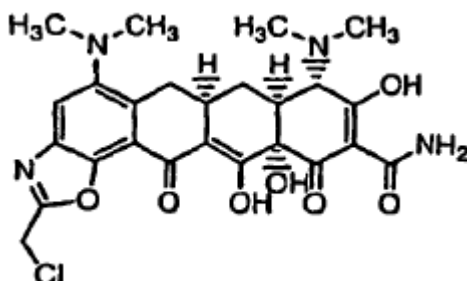
MS (ESI)  $m/z$  560,3 (M+H);

10 MS (ESI)  $m/z$  280,7 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{29}H_{29}N_5O_7 \cdot HCl$ , 595,1834; hallado (ESI+), 560,21353;

**Ejemplo 35**

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-(clorometil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



15

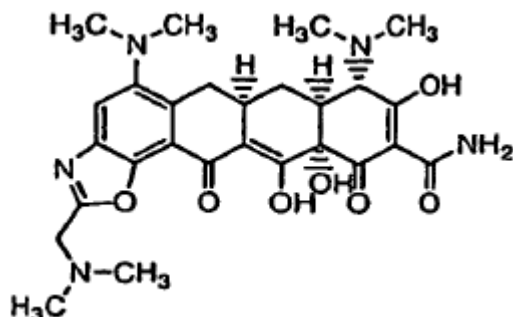
MS (ESI)  $m/z$  531,2 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  266,3 (M+2H);



**Ejemplo 36**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metil]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



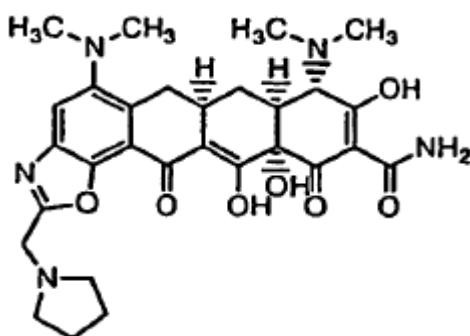
5 MS (ESI)  $m/z$  540,4 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  270,7 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{27}H_{33}N_5O_7 \cdot HCl$ , 575,2147; hallado (ESI+), 540,24506;

**Ejemplo 37**

10 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



MS (ESI)  $m/z$  566,4 (M+H);

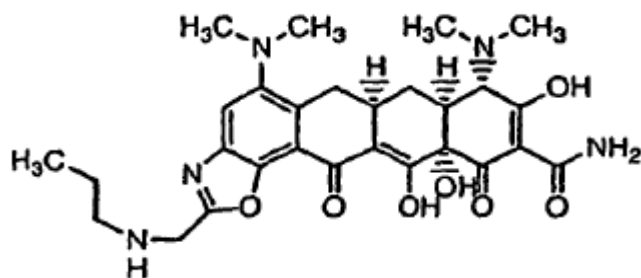
MS (ESI)  $m/z$  283,9 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{29}H_{35}N_5O_7 \cdot HCl$ , 601,2303; hallado (ESI+), 566,26066;

15 Ejemplo de Procedimiento B

**Ejemplo 38**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(propilamino)metil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



20 Se disuelve sal de sulfato de 9-aminominciclina (1,0 g, 1,50 mmol) en DMF (50 ml) y se trata con una solución de 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (0,463 g, 3,00 mmol, 2 equivalentes). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta

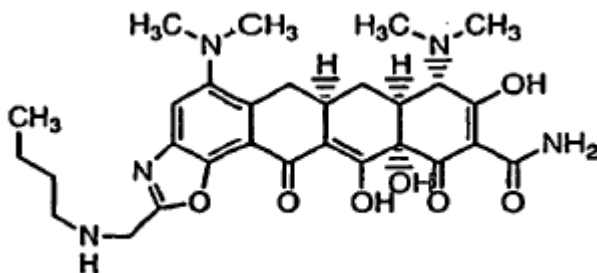
- que la espectrometría de masas muestra la conversión al derivado clorometilbenzoxazol. La solución se trata a continuación con n-propilamina (10 ml, exceso) y se agita hasta que la espectrometría de masas muestra la conversión al N-propilaminometil benzoxazol. La mezcla se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de n-propilamina, y después se vierte lentamente en éter (1 litro) y se añade HCl/éter para precipitar la sal. El sólido se lava con éter fresco y se seca al vacío. El sólido en bruto se disuelve en agua (100 ml) para dar una solución a pH 2. El pH se eleva sucesivamente en 0,5 unidades con solución acuosa de amoníaco, y se extrae con diclorometano. Las fracciones extraídas a pH 4-4,5 se combinan, secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtran y concentran casi a sequedad. Se añade un pequeño volumen de metanol y la solución se trata con HCl 1 M en éter. El sólido precipitado se recolecta por filtración, se lava con éter fresco y se seca al vacío para producir 0,067 g del producto como su sal de HCl.
- 5 Señales de 1H RMN seleccionadas:  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,73 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,67 (s, 1H).

Los compuestos de esta invención listados a continuación en los Ejemplos 39 a 41 se preparan sustancialmente siguiendo el procedimiento descrito en detalle anteriormente en el Ejemplo 38 utilizando el procedimiento B.

(preparados a partir del Procedimiento B)

### 15 Ejemplo 39

(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(butilamino)metil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



MS (ESI)  $m/z$  568,3 (M+H);

20 MS (ESI)  $m/z$  284,8 (M+2H);

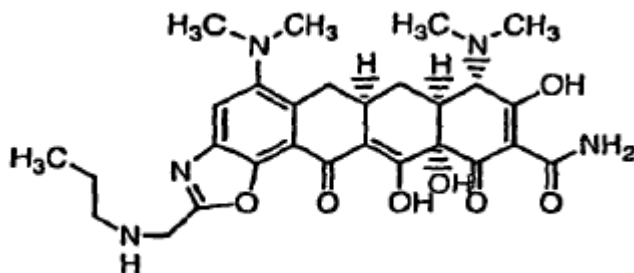
MS (ESI)  $m/z$  305,2 (M+ACN+2H);

HRMS: calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$ , 603,2460; hallado (ESI+), 568,27616;

(Procedimiento B)

### Ejemplo 40

25 (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-[(propilamino)metil]-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

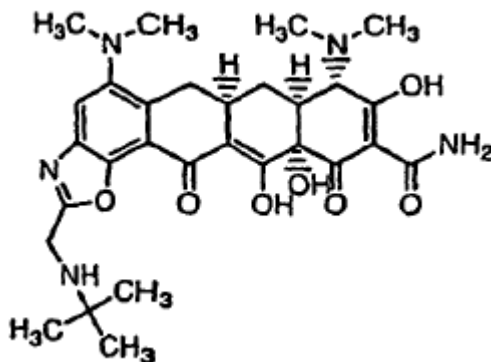


MS (ESI)  $m/z$  554,3 (M+H);

MS (ESI)  $m/z$  277,7 (M+2H);

30 HRMS: calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$ , 589,2303; hallado (ESI+), 554,2604;

(Procedimiento B)

**Ejemplo 41**(6aR,7aS,8S,11aS)-2-[(*tert*-butilamino)metil]-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

5

Se disuelve sal de sulfato de 9-aminominciclina (1,0 g, 1,50 mmol) en DMF (20 ml) y se trata con una solución de 2-clorotrimetoxietano (0,35 g, 2,2 mmol, 2 equivalentes). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la espectrometría de masas muestra la conversión al derivado clorometilbenzoxazol. La solución se trata a continuación con *t*-butilamina (7,3 ml, exceso) y se agita hasta que la espectrometría de masas muestra la conversión a *t*-butilaminometil benzoxazol. La mezcla se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de *n*-propilamina, y después se vierte lentamente en éter (1 litro) y se añade HCl/éter para precipitar la sal. El sólido se lava con éter fresco y se seca al vacío. El sólido en bruto se disuelve en agua (100 ml) para dar una solución a pH 2. El pH se eleva sucesivamente en 0,5 unidades con solución acuosa de amoníaco, y se extrae con diclorometano. Las fracciones extraídas a pH 4-4,5 se combinan, secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtran y concentran casi a sequedad. Se añade un pequeño volumen de metanol y la solución se trata con HCl 1 M en éter. El sólido precipitado se recolecta por filtración, se lava con éter fresco y se seca al vacío para dar el producto como su sal de HCl.

10

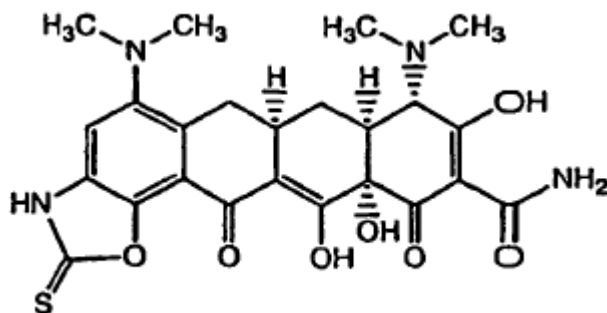
15

MS (ESI+)  $m/z$  568,4 ((M+H)+);MS (ESI+)  $m/z$  284,9 ((M+2H)<sup>2+</sup>);MS (ESI+)  $m/z$  146,3 ((M'+H)+);20 HRMS: calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$ , 603,2460; hallado (ESI-), 566,26087;

Ejemplo de Procedimiento C

**Ejemplo 42**

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-tioxo-2,3,6,6a,7,7a,8,11,11a,13-decahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida



25

A una solución de disulfato de 9-amino-mino (0,668 g, 1 mmol) en DMSO (30 ml) se añade 2 equivalentes de 1,1-tiocarbonildiimidazol. La reacción se agita a continuación a temperatura ambiente durante 2 a 12 horas (seguida por MS(ES)). A continuación la mezcla se tritura con éter dietílico y se recolecta el sólido. El material se utiliza en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI)  $m/z$  515,2 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{24}H_{26}N_4O_7S \cdot H_2SO_4$ , 612,1196; hallado (ESI+), 515,15934;

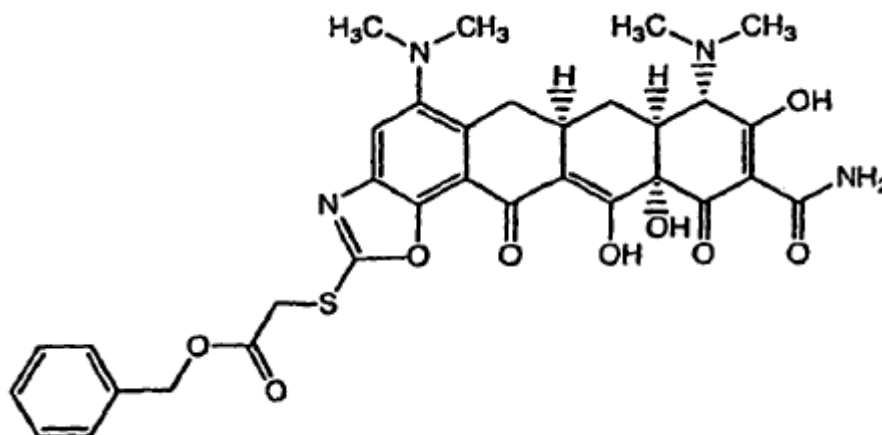
Los compuestos de esta invención listados a continuación en los Ejemplos 43 a 44 se preparan sustancialmente siguiendo el procedimiento descrito en detalle anteriormente en el Ejemplo 42 utilizando el procedimiento C.

## 5 Ejemplo de procedimiento C

(Procedimiento C)

### Ejemplo 43

Acetato de {[{(6aR,7aS,8S,11aS)-10-(aminocarbonil)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-2-il]tio}bencilo



10

A una solución de (6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-2-tio-2,3,6,6a,7,7a,8,11,11a,13-decahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida (Ejemplo 42) en N,N-dimetilformamida (DMF) se añaden 2 equivalentes de diisopropilamina, después de agitar durante 5 min. Se añaden 1,2 equivalentes de 2-bromoacetato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y la mezcla se tritura con éter dietílico y se recolectan los sólidos. Este se purifica por extracción. MS (ESI)  $m/z$  663,2 (M+H);

15

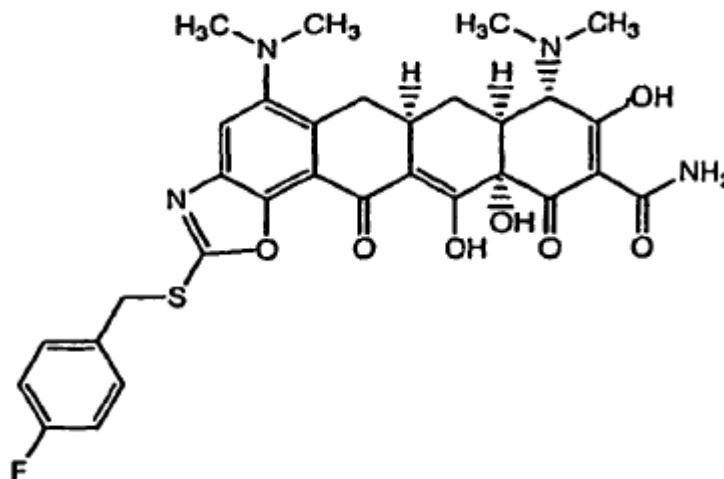
MS (ESI)  $m/z$  332,1 (M+2H);

HRMS: calculado para  $C_{33}H_{34}N_4O_9S \cdot HCl$ , 698,1813; hallado (ESI+), 663,2115;

### Ejemplo 44

(6aR,7aS,8S,11aS)-5,8-bis(dimetilamino)-2-[(4-fluorobencil)tio]-9,11a,12-trihidroxi-11,13-dioxo-6,6a,7,7a,8,11,11a,13-octahidrotetraceno[2,1-d][1,3]oxazol-10-carboxamida

20



El compuesto del ejemplo se prepara utilizando el procedimiento D del Ejemplo 43 usando bromuro de 4-fluorobencilo.

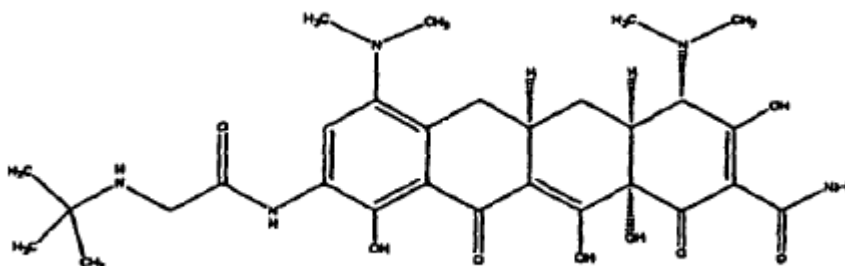
MS (ESI)  $m/z$  622,9 (M+H);

HRMS: calculado para  $C_{31}H_{31}FN_4O_7S \cdot HCl$ , 658,1664; hallado (ESI+), 623,19689;

5 Ejemplo de Procedimiento D (Compuesto 1 a 4 a 6)

**Ejemplo 45**

[4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[2-(1,1-dimetiletilamino)acetilamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida. (mono HCl); (base libre)



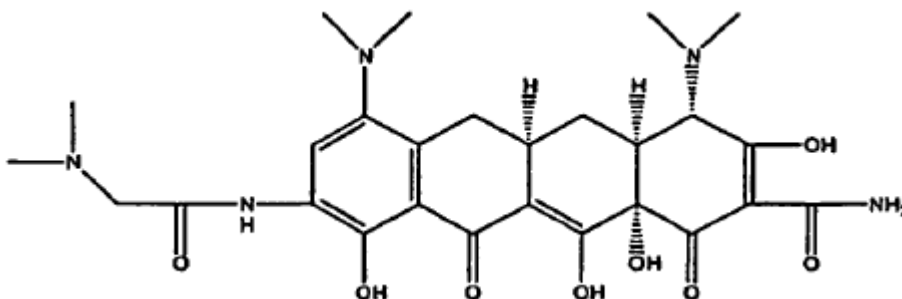
- 10 Se disuelve sal de sulfato de 9-aminominociclina (1,0 g, 1,50 mmol) en DMF (20 ml) y se trata con una solución de 2-clorotrimetoxietano (0,35 g, 2,2 mmol, 2 equivalentes). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la espectrometría de masas muestra la conversión al derivado clorometilbenzoxazol. La solución se trata a continuación con t-butilamina (7,3 ml, exceso) y se agita hasta que la espectrometría de masas muestra la conversión al t-butilaminometil benzoxazol. La mezcla se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de t-butilamina, y después se vierte lentamente en éter (1 litro) y se añade HCl/éter para precipitar la sal. El sólido se lava con éter fresco y se seca al vacío. El sólido bruto se disuelve en agua (100 ml) para dar una solución a pH 2. El pH se eleva sucesivamente en 0,5 unidades con solución acuosa de amoníaco, y se extrae con diclorometano. Las fracciones extraídas a pH 4-4,5 se combinan, secan ( $Na_2SO_4$ ), filtran y concentran casi a sequedad. Se añade un pequeño volumen de metanol y la solución se trata con HCl 1 M en éter. El sólido precipitado se recolecta por filtración, se lava con éter fresco y se seca al vacío para dar el producto como su sal de HCl.
- 15
- 20

El producto del ejemplo 41 se trata con ácido acuoso durante una hora a 24 horas para dar la sal de mono HCl del ejemplo 45. MS (ESI+)  $m/z$  586,4 ((M+H)+;

Los ejemplos siguientes se preparan usando un procedimiento similar al descrito en el procedimiento D.

**Ejemplo 46**

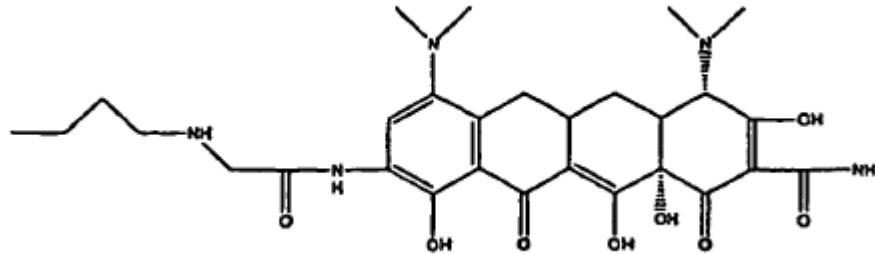
- 25 [4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[(dimetilamino)acetilamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.



MS (FAB)  $m/z$  558 ((M+H)+;

**Ejemplo 47**

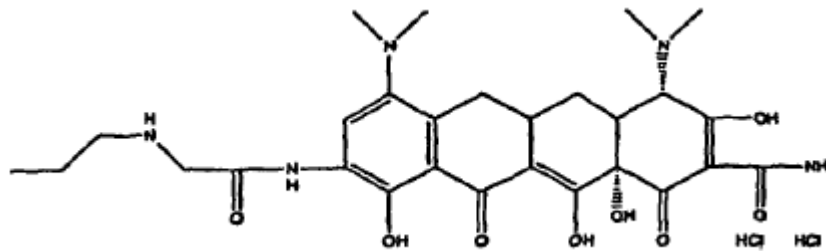
[4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[[n-butilamino)acetil]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida.



5 MS (FAB)  $m/z$  586 ((M+H)+;

**Ejemplo 48**

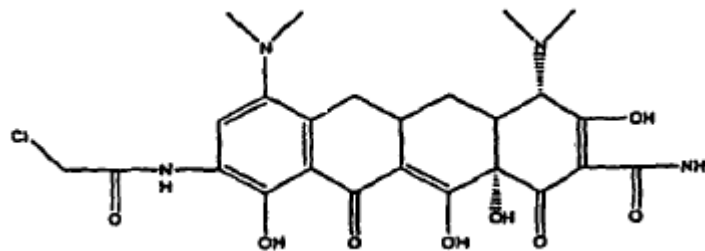
[4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[[propilamino)acetil]amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida



10 MS (FAB)  $m/z$  572 ((M+H)+;

**Ejemplo 49**

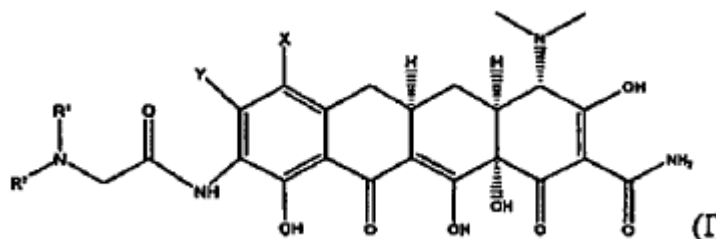
[4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha\alpha$ ,5 $\alpha\alpha$ ,12 $\alpha\alpha$ )]-4,7-Bis(dimetilamino)-9-[(cloroacetil)amino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida



15 MS (FAB)  $m/z$  549 ((M+H)+;

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

5 en la que:

X se selecciona de hidrógeno, amino, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo sustituido en forma opcional, alquínilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros;

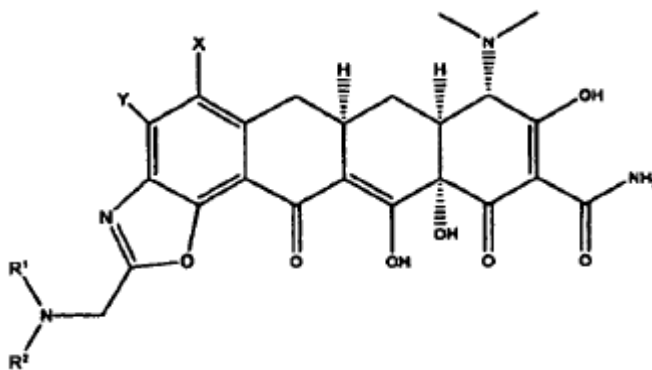
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente H o alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> cuando se toman en forma opcional junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido forman un anillo hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros;

15 Y se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, arilo de 6, 10 o 14 átomos de carbono sustituido en forma opcional, alquénilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional, vinilo, alquínilo de 2 a 12 átomos de carbono sustituido en forma opcional y halógeno;

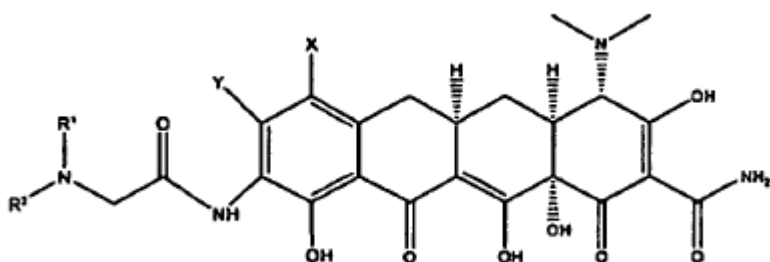
que comprende uno de los siguientes:

i) hidrolizar una amina sustituida de fórmula:



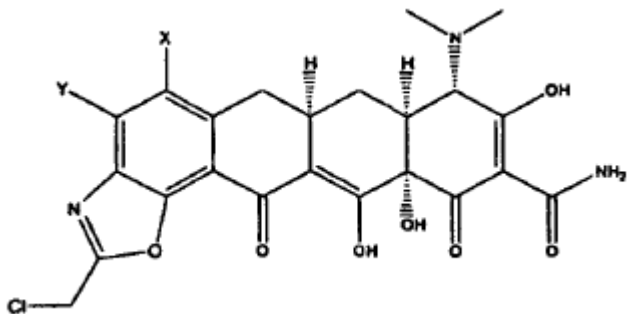
20

en la que las variables son las definidas anteriormente, con ácido para dar un compuesto de fórmula

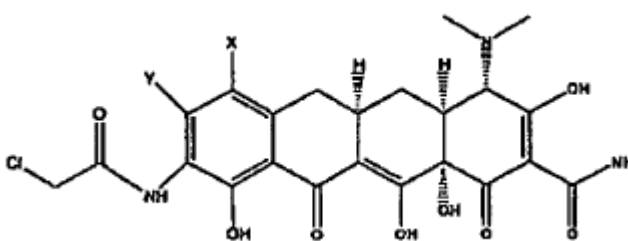


y si se desea convertir el producto en una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de cloro de fórmula:

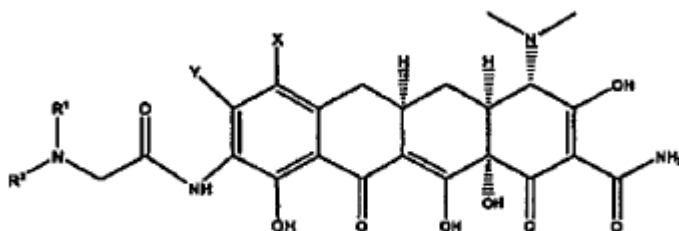


5 en la que las variables son las definidas anteriormente, con ácido para dar una 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina de fórmula



en la que las variables son las definidas anteriormente,

seguido por hacer reaccionar 9-(2-clorometilcarbonilamino)sustituido-6-desmetil-6-desoxitetraciclina con una amina  $R^1R^2NH$  para dar el compuesto de fórmula



10

en la que las variables son las definidas anteriormente,

y aislar el compuesto o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. El procedimiento (ii) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es  $N(CH_3)_2$ .

15

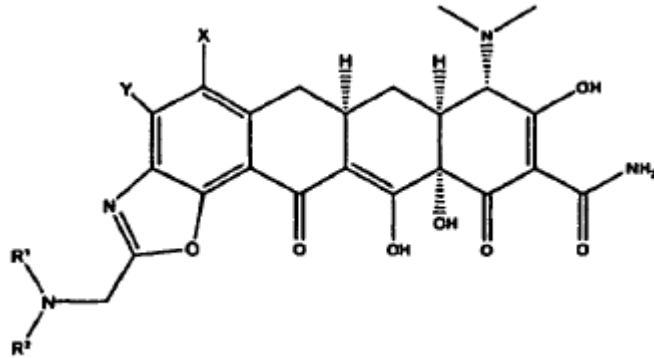
3. El procedimiento (ii) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que la amina  $R^1R^2NH$  es t-butil amina.

4. El procedimiento (ii) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que se prepara [4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )]-4,7-bis(dimetilamino)-9-[2-(1,1-dimetiletilamino)acetilamino]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

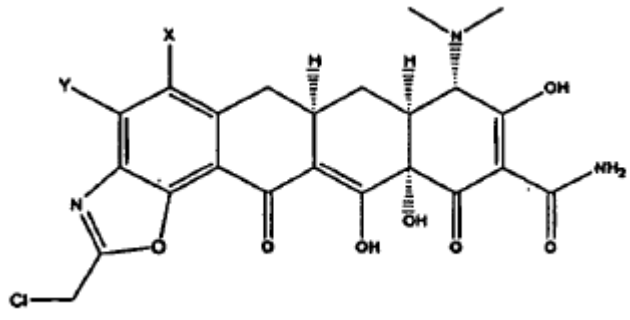
20

5. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula



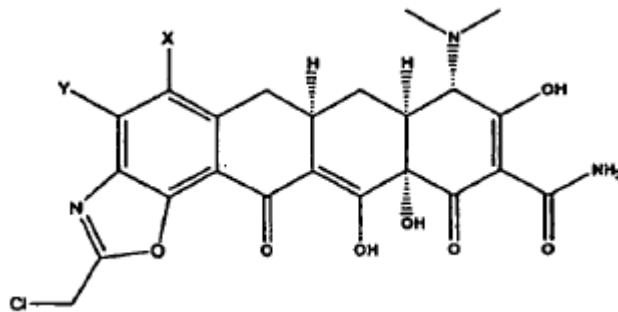


en la que las variables son las definidas en la reivindicación 1,  
se prepara haciendo reaccionar un compuesto de cloro de fórmula

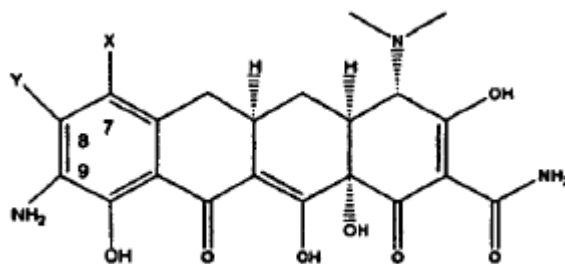


5 en la que las variables son las definidas anteriormente, con una amina  $R^1R^2NH$  en la que  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en la reivindicación 1.

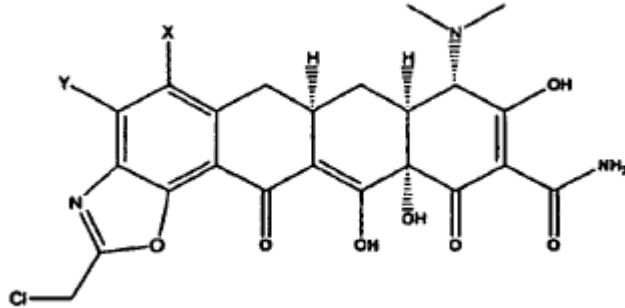
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el compuesto de fórmula



10 se prepara mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar una 7-(sustituido)-8-(sustituido)-9-amino-6-desmetil-6-desoxitetraciclina correspondiente de fórmula



o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista farmacéutico,  
 con 2-clorotrimetoxietano en un disolvente aprótico para dar el compuesto de cloro de fórmula



7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida.